

Betarezeptorenblocker und labile Hypertonie

**Zur Begriffsbestimmung und Therapie
der hypertonen Regulationsstörung**

Ingeborg Walter

1972

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Betarezeptorenblocker und labile Hypertonie

Zur Begriffsbestimmung und Therapie
der hypertonen Regulationsstörung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ingeborg Walter

Dürrseifen

München 1971



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. H. Lydtin Prof. Dr. med. W. Seitz
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. H. Hippus
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21. März 1972

Druck: Otto Wachter, Landshut

Inhaltsübersicht

	Seite
I. Einleitung	1
II. Zur Definition des Begriffes der labilen Hypertonie	2
A) Abhängigkeit des Blutdrucks von endogenen und exogenen Faktoren bei Normotonie	2
B) „Labilität“ des Blutdrucks bei Normalpersonen und bei der hypertonen Regulationsstörung	4
1. Physiologische Regulation	4
2. Spontane und induzierte Labilität	5
a) Körperliche Belastung	5
b) Hyperkinetisches Herzsyndrom	8
c) Orthostase	9
d) Zentralnervöse Faktoren	10
e) Psychische Belastung	13
III. Zur Definition der funktionellen Störungen	19
A) Allgemeine Definition	19
B) Zum Begriff der Krankheit bei funktionellen Störungen	20
C) Klinische Symptomatik und Abgrenzung von der essentiellen Hypertonie und sekundären labilen Hypertonien	25
IV. Psychosomatische Aspekte	34
V. Biochemische Befunde	40
VI. Eigene Untersuchungen zur Therapie	42
A) Einleitung	42
B) Methodik	43
C) Ergebnisse	44
1. Hämodynamik	44
2. Klinische Symptomatologie	46
3. Nebenwirkungen	46
D) Diskussion	47
1. Nachweis der Wirksamkeit eines β -Rezeptorenblockers	47
2. Zum Wirkungsmechanismus eines β -Rezeptorenblockers	48
E) Folgerungen für die Therapie	50
VII. Zusammenfassung	56
VIII. Legenden	59
IX. Literaturverzeichnis	62

I. Einleitung

Mit der erstmaligen Feststellung eines die Norm übersteigenden Blutdrucks beginnt für den Arzt ein komplexer und verantwortungsvoller Entscheidungsprozeß. Die Schwierigkeiten sind vielfältig, hängt doch der Blutdruck zu einem gegebenen Zeitpunkt von einer kaum zu überschauenden Vielzahl von Faktoren ab. Alter, Geschlecht und allgemeine Gestimmtheit gehen in die Messung ebenso ein wie Umgebungsfaktoren, unter denen die Persönlichkeit des untersuchenden Arztes nicht an letzter Stelle steht.

Der Blutdruck ist eine vegetative Größe, die durch eine Mehrzahl von Regelmechanismen mit unterschiedlichen Zeitkonstanten auf bzw. (mit gewissen Schwankungen) um einen Sollwert gehalten wird. Es ist deshalb nicht überraschend, daß die Aufstellung von Normalwerten bei kaum einen anderen physiologischen Parameter vergleichbare Schwierigkeiten mit sich bringt. Auf die oft mühsame Sicherung der Normabweichung muß heute eine Analyse nach Krankheitseinheiten, d. h. die Suche nach ätiologischen Faktoren folgen, die im Einzelfall einen großen diagnostischen Aufwand notwendig machen kann. An letzter, aber eigentlich entscheidender Stelle steht dann die Überlegung, ob, wann und wie die Therapie einsetzen muß.

Trotz aller Schwierigkeiten reizen innerhalb des Gesamtkollektivs von Hypertonikern vor allem die Übergangsformen vom Normalen zum Krankhaften zur Analyse und zum Therapieversuch, da sich hier am ehesten ein Schlüssel zur Pathogenese der essentiellen Hochdruckkrankheit finden wird. Dazu kommt, daß eine Therapie das individuelle Risiko um so stärker vermindern kann, je geringer das Ausmaß bereits manifester Organveränderungen ist.

Ausgehend von einem ambulanten poliklinischen Krankengut, in dem der Anteil von Patienten mit einer sog. „labilen Hypertonie“ verhältnismäßig groß war, und angeregt durch die Aufgeschlossenheit dieser Klinik gegenüber psychosomatischen Zusammenhängen, haben mich die Ergebnisse eigener Untersuchungen zu einer Diskussion des Begriffes der „labilen Hypertonie“ geführt.

II. Zur Definition des Begriffes der labilen Hypertonie

A) Abhängigkeit des Blutdrucks von endogenen und exogenen Faktoren bei Normotonie

Der arterielle Druck des Gesunden schwankt unter physiologischen Bedingungen innerhalb eines Normbereiches. Der individuelle Einzelwert hängt vom Alter, Geschlecht, klimatischen Bedingungen, Ernährung und Rasse ebenso ab wie von tageszeitlichen Schwankungen und körperlicher oder psychischer Belastung.

Der Normdruck für junge Patienten (unter 35—40 Jahren) wird allgemein mit 120/80 mmHg, die obere Normgrenze mit 140/90 mmHg angenommen.

In höheren Altersstufen kommt es statistisch zu einer Verschiebung der „Normalwerte“ in höhere Bereiche, ohne daß damit ein zwangsläufiger alterabhängiger Blutdruckanstieg impliziert ist. Frauen unter 40 Jahren haben im allgemeinen einen niedrigeren, Frauen über 40 Jahren im Durchschnitt einen höheren Blutdruck als Männer der gleichen Altersgruppe.

Über den möglichen Einfluß der Ernährung (vor allem der Kochsalzzufuhr) auf den Blutdruck sind epidemiologische Daten aus Japan bekannt. Dort liegen innerhalb einer rassisch einheitlichen Bevölkerung im Norden von Japan bei durchschnittlich höherem Kochsalzverbrauch die Blutdruckwerte für alle Altersklassen höher als im Süden. Andererseits ist hier in gleichem Maß mit dem Einfluß von Klimafaktoren zu rechnen.

Die besonderen Schwierigkeiten in der Analyse und Wertung derartiger Studien lassen sich auch an statistischen Erhebungen bei Angehörigen der weißen und schwarzen Rasse in Nordamerika zeigen. Im Durchschnitt liegen die Blutdruckwerte in allen Altersgruppen für Männer und Frauen der weißen Rasse niedriger als für Angehörige der schwarzen Rasse. Daraus läßt sich jedoch nicht auf eine erhöhte genetische Disposition zur Entstehung einer Hypertonie bei Negern schlie-

ßen, da die sozialen Umweltbedingungen im weitesten Sinn und damit die Stressfaktoren für beide Bevölkerungsgruppen nicht vergleichbar sind. Vergleichsuntersuchungen an afrikanischen Negern werden hier ebenfalls nichtweiterführen, da die Abstammung der Angehörigen der schwarzen Rasse auf dem amerikanischen Kontinent völlig uneinheitlich ist. Dies gilt in entsprechender Weise auch für Vergleichsuntersuchungen anderer Bevölkerungsgruppen in den Vereinigten Staaten (Ross et al 1965). So wichtig epidemiologische Untersuchungen auch sein mögen, so sind sie hier in ihrer Aussagekraft begrenzt.

Im Tagesverlauf kommt es zu einem Blutdruckanstieg bis zu den Nachmittagsstunden und ein Minimum des Blutdrucks gegen Morgen (Menzel 1967). Körperliche Belastung führt zu einem Anstieg vor allem des systolischen Druckes und damit des mittleren Perfusionsdruckes. Bei Orthostase tritt eine Abnahme des systolischen und ein Anstieg des diastolischen Druckes mit Abnahme der Amplitude ohne wesentliche Änderung des Mitteldruckes ein.

B) „L a b i l i t ä t“ des Blutdrucks bei Normalpersonen und bei der hypertonen Regulationsstörung

1. Physiologische Regulation

Der Blutdruck ist die einzige unmittelbar zugängliche, gut meßbare „vegetative Größe“, der *p e r s e* Krankheitswert zukommen kann (dies trifft beispielsweise weder für die Herzfrequenz noch für die Hauttemperatur oder andere vegetative Parameter zu). Ein erhöhter Blutdruck tritt als *S y m p t o m* bei vielen physiologischen und pathologischen Zuständen auf und ist deshalb zunächst nicht als eine Krankheit anzusehen.

Die effektive Höhe des Blutdruckes ergibt sich aus dem Verhältnis von Durchflußwiderstand zu Pumpleitung des Herzens (Herzminutenvolumen). Das Auffinden von Störstellen der Blutdruckregelung setzt die Kenntnis der *n o r m a l e n* Regulation voraus. Diese läßt sich am besten anhand einer Übersicht darstellen.

Abb. 1 zeigt drei wesentliche funktionelle Schwerpunkte der Regulation: die *z e n t r a l n e r v ö s e n* Einflüsse, das *E f f e k t o r s y s t e m* (das im wesentlichen dem Sympathicus, der Nebenniere und der Niere zugeordnet werden kann) und das *H e r z k r e i s l a u f s y s t e m* als eigentliches *E r f o l g s o r g a n*.

Zunächst sind für die Blutdruckregulation die autonomen Funktionen des zentralnervösen Systems verantwortlich. Für die *N o r m a l r e g u l a t i o n* reichen wahrscheinlich die bulbären Zentren aus. Wird jedoch eine *z u s ä t z l i c h e* Aktivierung erforderlich, kommt es zum Eingreifen der suprabulbären Zentren im Mittel- und Zwischenhirn, die nach denselben Regeln gesteuert werden (v. Eiff 1967 b. 1969). Dazu kommen Anschlüsse aus dem limbischen System und der sensomotorischen Rinde. Die Afferenzen bringen einerseits Informationen über die Geschwindigkeit der Druckänderung, die absolute Druckhöhe, Mitteldruck, Amplitude, Pulsform, Herzfrequenz und humorale Parameter (z. B. Katecholamingehalt des Blutes, Lactat, $p\text{CO}_2$), andererseits sensorische Wahrnehmungen aus der Umwelt.

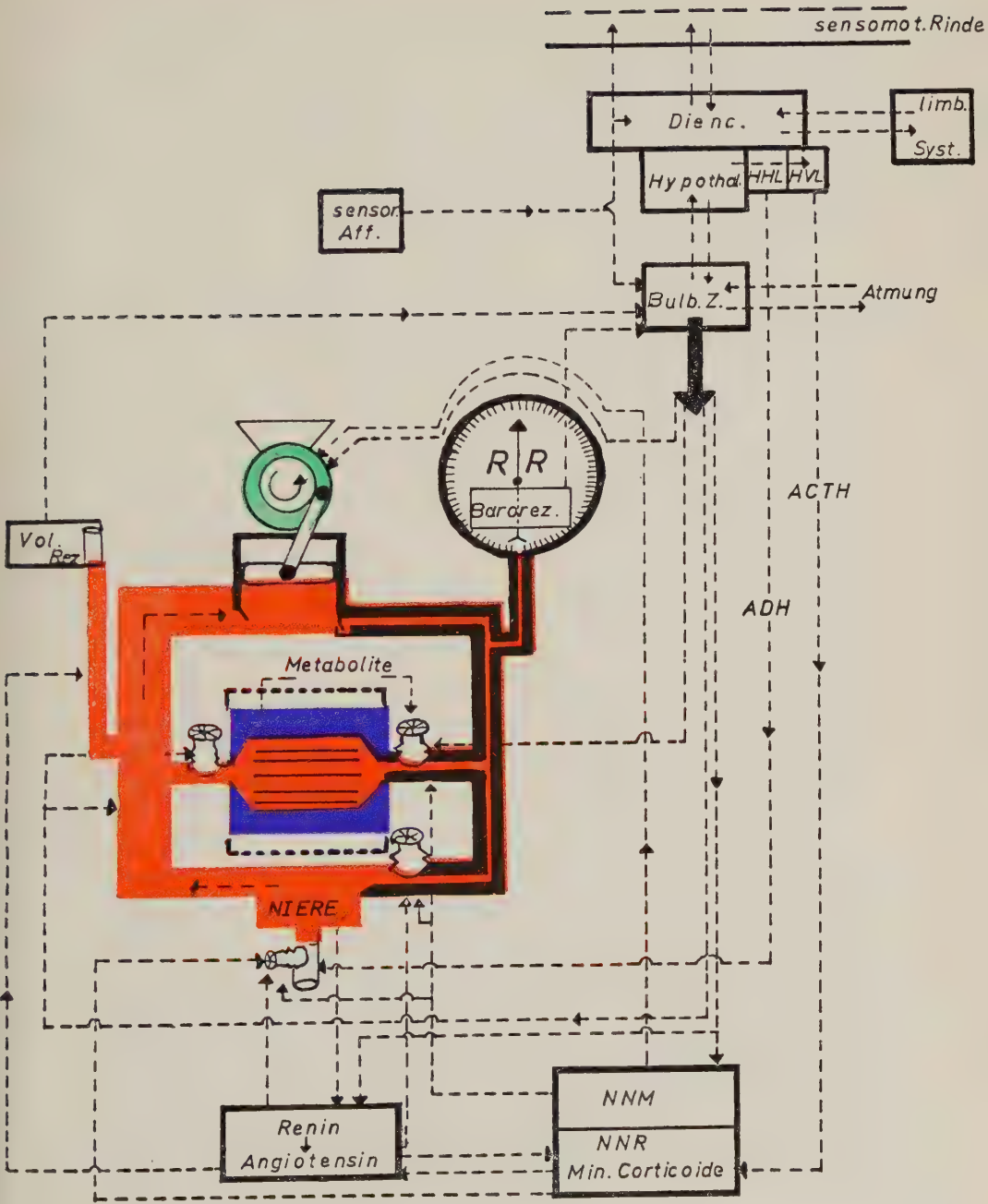


Abb. 1

Schematische Darstellung der in die Blutdruckregulation eingeschalteten Afferenzen und Efferenzen. Einteilung des Kreislaufes in ein Hochdruck und in ein — kapazitives — Niederdrucksystem. Der Druck im arteriellen System ist abhängig von der Pumpleistung, der Einstellung der variablen prä- und postkapillären (Drossel)-Widerstände und vom interstitiellen Druck. Der interstitielle Druck ist ebenso wie der venöse Druck in erster Linie abhängig von der Füllung, d. h. dem im System vorhandenen Volumen. Außerdem geht die Compliance des Systems ein (in Anlehnung an Gauer und Henry, z. T. nach Lydtin 1969). In das Schema wurden die wichtigsten zentralnervösen Beziehungen sowie die nervalen und humoralen Stellglieder der Regulation von Druck und Volumen im Hoch- und im Niederdrucksystem einbezogen. Die Pfeile geben nur mögliche Zusammenhänge, jedoch nicht die Richtung der Beeinflussung d. h. Förderung bzw. Hemmung der Stellgliedfunktionen an.

Der sinnvollste Ansatz im Verständnis der *Hypertonie* muß nach heutigem Wissen von der *Kreislaufregulation* ausgehen, da es sich — zumindest bei der „essentiellen Hypertonie“ — wahrscheinlich nicht um eine Fehleinstellung der Stellglieder, sondern primär um eine Störung der Regulation handelt. Hierbei kann das Störglied entweder in der Peripherie liegen (Niveaueinstellung und Empfindlichkeit der Meßfühler) oder zentral bedingt sein (Verstärkungsgrad und Verstärkermechanismus im ZNS). Eine Fehlregulation wäre demnach eine Diskrepanz zwischen *Afferenz* und *Efferenz*.

2. Spontane und induzierte Labilität

Ein Teil der Möglichkeiten von Blutdruckschwankungen im Normbereich wurde bereits unter dem Kapitel der Abhängigkeit des Blutdrucks von äußeren Faktoren besprochen.

a) Körperliche Belastung

Ein Beispiel für Blutdruckschwankungen, die mit gesetzmäßiger Regelmäßigkeit induzierbar sind, ist das Verhalten des Blutdrucks unter standardisierter *körperlicher Belastung*.

Die physiologische *Variationsbreite* läßt sich in der Praxis am besten mit einer Ergometerbelastung von 1 Watt/kg als Standardleistung beim Normalgewichtigen bestimmen. Bei übergewichtigen Personen ist die zirkulierende Hämoglobinmenge im Vergleich zum Körpergewicht als ein besseres Maß anzusehen. Es zeigt sich eine gesetzmäßige Beziehung des systolischen und diastolischen Blutdrucks zu Größe und Dauer der Leistung sowie zur Leistungsfähigkeit des Kreislaufs und des Organismus.

Eine allgemeine Übersicht über das Verhalten des Blutdrucks bei körperlicher Belastung gibt u. a. Mellerowicz (1962). Seine wesentlichsten Daten sind in einem Übersichtsdiagramm zusammengefaßt (Abb. 2).

Blutdruck und *Herzfrequenz* steigen nach dieser Darstellung zu Beginn der Arbeit relativ schnell und erreichen bei leichter und mittelschwerer Arbeit den „steady-state“ nach einigen Minuten. Bei großen Leistungen steigt der Blutdruck bis zum Ende der Belastung. Nach Beendigung der körperlichen Tätigkeit kommt es zunächst zu einem steilen, dann langsameren Abfall des systolischen Blutdrucks.

Für den diastolischen Belastungsdruck ergibt sich unter physiologischen

Verhältnissen kein oder nur ein geringer Anstieg.

Bei absolut gleicher Leistung besteht kein Unterschied im Verhalten des Leistungsblutdruckes zwischen Männern und Frauen, jedoch erfolgt die Rückkehr zum Ruheblutdruck bei Männern schneller.

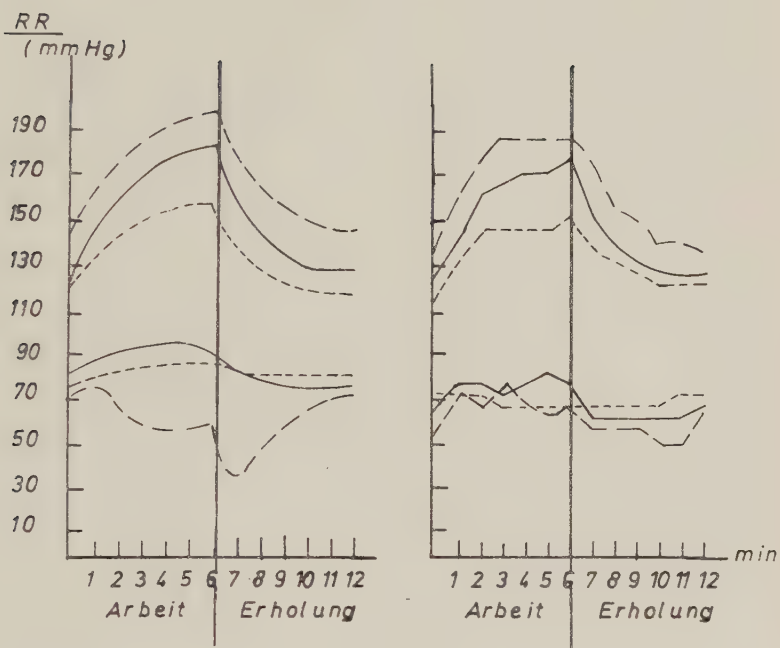
Bei Dauersportlern besteht eine deutliche Abhängigkeit des Leistungsblutdruckes vom Trainingszustand: bei gutem Trainingszustand kommt es im Verhältnis zu Normalpersonen zu einem geringeren Anstieg des systolischen und diastolischen Druckes. Der absolute Gesamtanstieg der Blutdruckamplitude ist geringer, die relative Steigerung jedoch infolgedessen größer. Dauertrainierte Personen erreichen außerdem früher ihr steady-state, und nach Ende der Belastung kommt es praktisch zu einer sofortigen Umschaltung der Kreislaufregulation („vagotone Bremsung“).

Bei Hypertonikern kommt es im Vergleich zu Normotonikern zu einem höheren absoluten Anstieg des systolischen Blutdruckes und der Herzfrequenz. Die prozentuale Blutdrucksteigerung ist — entsprechend den höheren Ausgangswerten — dagegen kleiner als bei Normalpersonen und Sportlern. Der diastolische Leistungsblutdruck verhält sich unterschiedlich.

Die Angaben von Mellerowicz zeigen, daß im Gegensatz zu Änderungen des Trainingszustandes die hypertone Regulationsstörung nicht nur zu einer Verschiebung der entsprechenden Kurven entlang der Ordinate oder Abszisse führt, sondern einen deutlich unterschiedlichen Verlauf zeigt.

Levy et al (1967) sind der Meinung, daß auch ein normaler Belastungsblutdruck eine labile Hypertonie nicht ausschließt. Sie gingen von Untersuchungen an einem nosologisch uneinheitlichen Krankengut von Patienten mit „labiler Hypertonie“ aus (Patienten mit hohem Herzminutenvolumen und niedrigem peripheren Widerstand oder normalem Herzminutenvolumen mit hohem peripheren Widerstand) und fanden ein sehr unterschiedliches Verhalten des Belastungsblutdruckes.

Bei einem Teil der Patienten mit hypertoner dynamisch labiler Blutdruckregelung (nach Mechelke und Christian) sind bereits in Ruhe

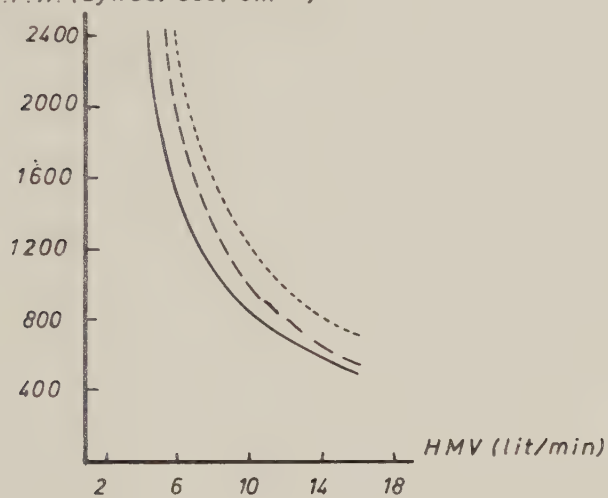


- untrainierter Student
- Dauersportler
- Jugendliche mit hypertoner Regulation

Abb. 2 nach Mellerowicz (1962)

a) Das Verhalten des Blutdruckes, bestimmt nach der auskultatorischen Methode von Korotkow, während und nach einer ergometrischen Leistung von 100 Watt bei 5 hochtrainierten Dauersportlern, 7 untrainierten Studenten und 5 Jugendlichen mit hypertoner Regulation. b) Das Verhalten des Blutdruckes, bestimmt nach dem Infraton-Verfahren von Boucke-Brecht, während und nach einer ergometrischen Leistung von 100 Watt bei 5 hochtrainierten Dauersportlern, 7 untrainierten Studenten und 5 Jugendlichen mit hypertoner Regulation.

G.P.W. (dynes/sec/cm⁻⁵)



— Normalpersonen

— — Essentielle Hypertonie

- · - · - Labile Hypertonie

Abb. 3

Nach Julius und Conway (1968). Verhältnis des peripheren Widerstandes zu Herzminutenvolumen beim Liegen in Ruhe. Die Werte der Patienten mit essentieller Hypertonie liegen signifikant höher als bei gesunden Probanden ($p < 0,001$) und Patienten mit labiler Hypertonie ($p < 0,01$). GPW = Gesamtperipherer Widerstand. HMV = Herzminutenvolumen.

rhythmische S p o n t a n schwankungen des arteriellen Mitteldruckes nachweisbar, die sich unter Belastung erheblich verstärken.

Julius und Conway (1968) beziehen sich im Gegensatz zu den meisten anderen Untersuchern nicht auf standardisierte Belastungsprüfungen, sondern auf die maximale „freiwillige“ (also eine nicht exakt definierbare) Leistung. Sie fanden an einem Patientengut mit labiler Hypertonie (im Sinn einer „Borderline Hypertension“) einen höheren arteriellen Mitteldruck unter Ruhbedingungen als bei Normalpersonen. Der absolute Druckanstieg bei Belastung entsprach dem der Normalpersonen (ging jedoch von einem höheren Niveau aus). Auch das H e r z m i n u t e n v o l u m e n unter Belastung erreichte bei Patienten mit labiler Hypertonie höhere Werte als bei Gesunden (in Ruhe war es nur in sitzender Körperhaltung im Vergleich zu Gesunden erhöht, im Liegen und Stehen unterschieden sich die Kollektive nicht). Der p e r i p h e r e W i d e r s t a n d blieb bei Patienten mit labiler Hypertonie unter Ruhebedingungen beim Liegen im Normbereich. Im Sitzen und bei geringer Belastung traten signifikant überhöhte Werte auf. Bei starker Belastung war kein Unterschied zwischen Gesunden und Patienten mit labiler Hypertonie mehr nachweisbar.

Die schematische Darstellung der genannten Befunde (Abb. 3) zeigt, daß auch innerhalb des Normalbereiches für einen gegebenen Herzminutenvolumenwert der periphere Widerstand bei labilen Hypertonien im Mittel höher liegt als bei Normalpersonen (jedoch niedriger als bei Patienten mit essentieller Hypertonie). Durch die unterschiedliche Leistung am Ergometer wird ein Teil dieser Ergebnisse jedoch möglicherweise in Frage gestellt.

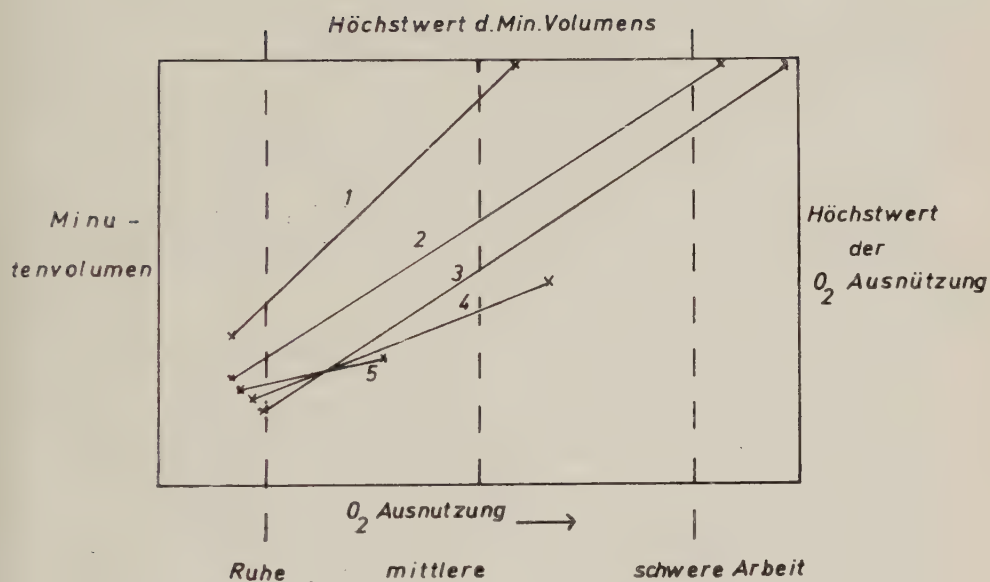
Delius und Reindell zeigte bereits 1949, daß es bei der hypertonen Regulationsstörung unter körperlicher Belastung zu einem rascheren und stärkeren Blutdruckanstieg kommt als bei Gesunden (Abb. 4). Sie sehen darin(neben dem erhöhten Ruheherzminutenvolumen) eine wesentliche Ursache der Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Sie berichten ferner über ein auffallendes Phänomen bei Dauersportlern im T r a i n i n g s v e r l u s t :

Im Allgemeinen kommt es nach dem Aussetzen sportlicher Tätigkeit zu einer Umstellung der Kreislaufregulation wie bei untrainierten Gesunden, in einzelnen Fällen aber auch zu einer unökonomischen Kreislaufregulation mit bereits in Ruhe erhöhtem Schlag- und Minutenvolumen und erhöhter Pulsfrequenz. Auffallend ist, daß es bereits nach mittleren körperlichen Belastungen zu einer unverhältnismäßig hohen Steigerung von Schlagvolumen, Herzminutenvolumen und Herzfrequenz kommt. Die dabei beschriebenen „labilen Hypertonien“ (große Amplitude bei niedrigem diastolischen Druck und meist normalem Mitteldruck) zeigen wechselnde systolische Werte. Es handelt sich hier also um einen **M i n u t e n v o l u m e n h o c h d r u c k** bei nur geringem Abweichen des peripheren Widerstandes von der Norm. Dieses Bild ist ein weiteres Beispiel für Blutdruckschwankungen, die in den Bereich des Pathologischen führen, hier zu den **h y p e r z i r k u l a t o r i s c h e n** Zuständen mit einer primär vermehrten Auswurfleistung des Herzens.

b) Hyperkinetisches Herzsyndrom

Als klarstes Krankheitsbild unter den hyperzirkulatorischen Störungen ist das hyperkinetische Herzsyndrom zu nennen. Eine der ersten Arbeiten zu diesem Thema stammt von Gorlin (1962). Er beschreibt bei seinen Patienten ein gehäuftes Auftreten labiler Blutdruckwerte und eine häufige familiäre Belastung mit Hypertonie. Die kardiale Symptomatik entspricht dem Bild einer vermehrten **β -a d r e n - e r g e n S t i m u l a t i o n**.

Beschreibungen des klassischen Bildes wurden u. a. von Frohlich et al (1966, 1969) und von Lohmöller und Lydtin (1969, 1971) gegeben. Es findet sich übereinstimmend die Angabe, daß als Symptom des hyperkinetischen Herzsyndroms erhöhte Blutdruckwerte auftreten können, jedoch überwiegend systolisch bei gleichzeitig hoher Blutdruckamplitude. Der periphere Widerstand ist hier erniedrigt. Es handelt sich in diesem Zusammenhang also ebenfalls nicht um einen Widerstands-, sondern um einen Minutenvolumenhochdruck. Da die Patienten bereits in Ruhe einen Teil ihrer Leistungsreserve verbrauchen und ihr maximales Herzminutenvolumen vorschnell einsetzen, kommt es



- 1 hypertone Regulationsstörung
- 2 gesunder Nichttrainierter
- 3 gesunder Trainierter
- 4 hypotone Regulationsstörung
- 5 Herzschwäche

Abb. 4

Nach Delius und Reindell (1944). Minutenvolumen (des Herzens) und O_2 -Ausnutzung (im Blut) in Ruhe und bei Arbeit schematisch aufgezeichnet für verschiedenartige Trainings- und Krankheitszustände (nach eigenen Untersuchungsergebnissen und solchen von Wezler, Knipping, Bansi¹ und jeweiligen Mitarbeitern).

zur Einschränkung der individuellen Leistungsbreite.

Während bei Gesunden die bestimmenden Faktoren der Leistungsfähigkeit des Kreislaufs so aufeinander abgestimmt sind, daß ihre Leistungsgrenze etwa gleichzeitig erreicht wird, ist die Leistungsbreite bei Patienten mit hyperkinetischem Herzsyndrom meist deutlich eingeschränkt, da arterieller Blutdruck und Blutdruckamplitude nicht erst wie bei Gesunden mit Beginn körperlicher Arbeit ansteigen, sondern bereits in Ruhe erhöht sind. Bei körperlicher Belastung nehmen sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck bei geringerer Amplitudenzunahme deutlicher zu als beim Gesunden. Gleichzeitig sind starke Blutdruckschwankungen nachweisbar (Reindell, Schildge et al 1955).

c) Orthostase

Zur Analyse der Vorgänge beim Orthostaseversuch ergibt sich ein gutes Modell auf Grund von Vorstellungen, die aus der Regeltechnik übernommen sind (Mechelke und Christian 1958). Dabei wird der Regelkreis als ein schwingungsfähiges System angenommen. Die Regelung erfolgt entsprechend einem „PD-Regler“. Entscheidendes Moment für die Güte des Regelkreises ist die Übergangsfunktion nach einer praktisch stoßförmigen Störung des Regelsystems, wie sie sich beispielsweise durch einen schnellen Lagewechsel provozieren läßt. Als Sollwert gilt der arterielle Mitteldruck.

Bei Normalpersonen zeigt in dem genannten Versuch die fortlaufende Blutdruckregistrierung ein schnelles Einschwingen der Blutdruckwerte auf einen neuen Mittelwert, der nach Abschluß des Einschwingvorganges stabil gehalten wird.

Störungen der Blutdruckregelung lassen sich (nach dem Blutdruckverhalten bei Orthostase) in zwei Hauptformen der Instabilität gliedern: die statische und die dynamische Labilität. Daneben gibt es kontinuierliche Übergänge zwischen beiden Formen. Alle Formen der Störung können bei verschiedener Ruheausgangslage vorkommen. Bei der hypertonen dyna-

misch labilen Blutdruckregelung fehlt nach der entsprechenden erzwungenen Störung die Einstellung auf einen neuen stabilen Wert. Es kommt stattdessen zu einem rhythmischen Weiter-schwingen ohne Erreichen der Stabilitätsgrenze und gleichzeitig zum Überschreiten der Normwerte. Die Dämpfung des Regelsystems ist also nicht ausreichend (Mechelke und Christian 1960).

Abb. 5 zeigt als Beispiel aus unserem eigenen Untersuchungsmaterial eine Druckkurve bei einem Patienten mit labiler Hypertonie. Unter Orthostase kommt es zum Auftreten der genannten rhythmischen Schwankungen (die eine deutlich langsamere Frequenz besitzen als die atemabhängigen Schwankungen).

Im Gegensatz dazu fand Sannerstedt bei Patienten mit „borderline — hypertension“, (bei denen die Ausgangsruheherzfrequenz u. die Auswurfleistung des Herzens in Ruhe höher waren als bei Kontrollpersonen), daß im Orthostaseversuch sich kein unterschiedliches Verhalten gegenüber Normalpersonen nachweisen läßt. Er zieht daraus den Schluß, daß die Regelung normal zu sein scheint und nur das Ausgangsniveau höher liegt.

Ein interessanter Gesichtspunkt ergibt sich in diesem Zusammenhang vielleicht aus weiteren Untersuchungen über das Blutdruckverhalten im Zustand längerer Schwerelosigkeit (beispielsweise in der Raumfahrt) bzw. über Art und Ausmaß der Regelvorgänge des Blutdrucks nach Wiedereintritt in das Schwerfeld, das offenbar von erheblicher Bedeutung für diese Regelmechanismen ist.

Die Frage der Dämpfung eines Regelsystems leitet konsequenterweise über zu einer Diskussion der zentralnervösen Regelmechanismen.

d) Zentralnervöse Faktoren

In Tierexperimenten ließ sich zeigen, daß im arteriellen Drucksystem spontane Druckwellen (THM-Wellen) im 10 sec.-Rhythmus auftreten, die vermutlich zentral nervös bedingt und vereinzelt auch beim Menschen nachweisbar sind. Unter bestimmten Voraussetzungen, z. B. Volumenänderungen im Niederdrucksystem, kann es zu

einer Art Resonanzeffekt mit Verstärkung dieser Wellen kommen. Versuche mit „Taktatmung“ ergaben, daß die Amplituden dieser Wellen erheblich zunehmen, wenn sich die Atemfrequenz dem blutdruckeigenen 10 sec.-Rhythmus nähert (Golenhofen und Hildebrandt 1958). Dabei erfolgt auch die Weitenänderung der Bronchialmuskulatur im Blutdruckrhythmus.

Diese spontanen Druckwellen sind unter allgemeiner Dämpfung des Erregungsniveaus der unspezifischen Systeme der *Formatio reticularis* (z. B. durch Gabe von Barbituraten oder Psychopharmaka) nicht mehr nachweisbar. Auch klinische Befunde, nämlich die extreme Ausdehnung dieser Druckwellen in Form der dynamisch labilen Blutdruckregelung (Mechelke und Christian) sprechen für eine zentralnervöse Genese.

Nach Angaben von Mechelke und Christian (1960) haben mehr als die Hälfte der Patienten mit deutlicher dynamisch labiler Blutdruckregelung ein *abnormes EEG* (Dysrhythmie verschiedener Ausprägung, teilweise mit Auftreten sog. *sharp waves*). Diese extreme Häufigkeit pathologischer EEG-Veränderungen erscheint für ein internistisches Krankengut ganz ungewöhnlich hoch, betonen doch andere Autoren- insbesondere Psychiater (Michaelis 1970), die sich mit funktionellen Herz-Kreislaufstörungen im Rahmen von Neurosen und Psychosen beschäftigen, daß bei ihren Patienten durchgehend ein unauffälliger neurologischer Befund einschließlich des EEG zu erheben ist.

Da das EEG im wesentlichen elektrische Änderungen der corticalen Tätigkeit erfaßt, würde die häufige Korrelation eines abnormen EEG mit der dynamisch labilen Blutdruckregelung bedeuten, daß für die entsprechenden Veränderungen *subcorticale* Äquivalente bestehen. Unabhängig vom Ausgangserregungsniveau liegt hier möglicherweise eine mangelnde Begrenzung der Erregungsausbreitung vor, die als eigentliche Ursache der Instabilität angesehen werden könnte (Mechelke und Christian 1960); normalerweise führt die Anregung der Aktivität der *Corticalis* durch die *Formatio reticularis* und die Sympathikusaktivierung über die descendierenden Bahnen auch auf erhöhtem Erregungsniveau zu einer stabilen Einregelung der Hirn-

aktivität). Es wäre durchaus denkbar, daß es durch die abnormen zentralnervösen Verhältnisse zu einer Überhöhung des Übertragungsfaktors des Blutdrucksregelsystems kommt. Mit den genannten Befunden kann die Hypothese gut in Einklang gebracht werden, daß bei der Hypertonie nicht eine primär verstärkte Aktivität der bulbären, sondern der *suprabulbären* Zentren angenommen werden kann (v. Eiff 1967 a, 1969), da die Funktionen, die bei den Hypertonikern gesteigert gefunden wurden, insgesamt nur von den höher gelegenen *hypothalamischen* Zentren beeinflusst werden.

Eine direkte Messung der zentralen Sympathikusaktivität ist nicht möglich. Deshalb bleibt nur der Weg, indirekt aus dem Verhalten anderer Funktionen auf die Aktivität des hypothalamischen Pressorzentrums zu schließen. Eine gute Korrelation ergibt dabei der Vergleich mit dem Muskeltonus (EMG, z. B. bei der Weckreaktion). So lassen nach Ansicht von v. Eiff die bei Hypertonikern gefundenen erhöhten Myointegralwerte (in Ruhe) keine andere Deutung zu als eine Hyperaktivität des hypothalamischen Areals einschließlich der Sympathikuszentren.

Nach neuesten Untersuchungen können einzelne Kreislaufgrößen aus dem hypothalamischen Bereich auch „dissoziiert“ geregelt werden, d. h. es kann ein Blutdruckanstieg ohne die Änderung der Herzfrequenz oder der Inotropie ausgelöst werden (v. Eiff 1969).

Wie weit ein veränderter *Amingehalt* der hypothalamischen Zentren, genauer eine Verarmung an Dopamin, Serotonin oder Noradrenalin eine verstärkte Aussendung sympathischer Impulse in die Peripherie bewirkt, ist bisher nicht geklärt.

Die Hauptfunktion des *limbischen Systems* (Allokortex) besteht darin, die durch das Zwischenhirn integrierten Aktivitäten der jeweiligen Situation anzupassen. Dieses System läßt eine bevorzugte Störbarkeit durch Emotionen erkennen. Da das unter Umständen auch für die Kreislaufregulation wichtige limbische System vermutlich auch in Beziehung zum Gedächtnis steht, ist es nicht notwendig, daß die übergeordneten Zentren (sensomotorische Rinde) jeweils durch einen neuen Reiz aktiviert werden, um einen ständig erhöhten Blutdruck zu unterhalten. Das bedeutet, daß ein chronisch fortbestehender psychi-

scher Stress, auch wenn er nicht fortlaufend bewußt wahrgenommen wird, kontinuierlich auf vegetative Funktionen zurückwirken und beispielsweise eine Ruhetachykardie oder einen dauernd erhöhten Blutdruck auslösen kann.

Die Hauptaufgabe des Neokortex (*s e n s o m o t o r i s c h e R i n d e*) in diesem Zusammenhang besteht in einer Anpassung des Kreislaufs auch an willkürliche somatische Aktionen.

Dem *S t i r n h i r n* kommt in einem System, daß sowohl die akuten Reize als auch die gespeicherte Information über frühere Reize verarbeitet, eine besondere Bedeutung zu. Für die Blutdruckwerte des Menschen sind deshalb in hohem Maße von Wahrscheinlichkeit auch „psychische Faktoren“ wichtig (dies läßt sich sowohl kasuistisch als auch durch Analyse des Verhaltens von Kollektiven wahrscheinlich machen (v. Eiff 1967 a, v. Uexküll und Wick 1962).

Dysrhythmien im EEG, wie sie von einzelnen Untersuchern nachgewiesen wurden, sind demnach Ausdruck eines pathologischen Erregungszustandes großer Areale im Zentralnervensystem. Es ist daher zu erwarten, daß bei Patienten mit dynamisch labiler hypertoner Blutdruckregelung auch andere Funktionen gestört sind, die gleichfalls durch retikuläre Strukturen beeinflußt werden, z. B. der Schlaf-Wach-Rhythmus, die Psychomotorik, Thermoregulation, die Verarbeitung von Sinnesreizen (über aufsteigende Bahnen) und affektive Verhaltens- und Erlebnisweisen — ebenfalls im Sinne überschießender Reaktionen. Die dynamisch labile Blutdruckregelung wäre demzufolge Teil einer umfassenderen *A l l g e m e i n s t ö r u n g*.

e) Psychische Belastung

Kreislaufuntersuchungen unter psychischer Belastung gehen von der Voraussetzung aus, daß dem vegetativen *S y m p t o m* die Rolle eines „Ausdrucksvermittlers“, jedoch ohne Symbolcharakter im engeren Sinn, zukommt. Man kann im psycho-physiologischen Experiment sowohl mit „Reizsignalen“ *s p e z i f i s c h e r A r t* als auch mit *u n s p e z i f i s c h e n* Stimuli arbeiten. Letztere können bei allen

Menschen wirksam werden, unabhängig von der persönlichkeitspezifischen Erfahrungsgrundlage. Zur Gruppe unspezifischer Reizsituationen gehören beispielsweise induzierte Mißerfolge, Störungen während einer Arbeitsaufgabe, Arbeit unter Zeitdruck, ermüdende Dauerarbeit, Isolierung, angst- oder schmerzauslösende Reize oder auch „sensory deprivation“. Spezifische Stimuli können nur bei bestimmten Menschen wirksam werden, wobei das Ansprechen auf diese Reize durchaus situationsbedingt und wechselnd sein kann.

Bei der Anwendung psychologischer Testverfahren im Rahmen von Untersuchungen bei psychosomatischen Erkrankungen muß man sich darüber im klaren sein, daß „Psychisches“ sowohl Inhalte des subjektiven innerlichen Erlebnisgeschehens als auch deren im Verhalten geäußertes, beobachtbares Erscheinungsbild bezeichnet, wobei quantitativ erfaßbar jedoch nur die Verhaltensäußerung ist. Da die meisten Tests nur ein Persönlichkeitsmerkmal gesichert zu erfassen vermögen, ist ein multivariabler Ansatz wünschenswert. Besser wäre eine fortlaufende Ergänzung der Psychodiagnostik durch psychosomatische Meßgrößen (Meyer 1967).

Nicht nur physisches Geschehen, sondern auch Verhaltensweisen unterliegen den Prinzip der Regelung, wie dies Erich v. Holst (1950) analog auch in ausgedehnten tierexperimentellen Untersuchungen zeigen konnte. Eine vorgegebene Größe, z. B. die Leistung, beherrscht einzelne Antriebe in der Weise, daß diese sich an ihrer Wirkung fortlaufend rückkontrollieren und je nach Austrag sich abschwächen oder verstärken. Diese Erkenntnis bietet Ansatzpunkte für die Untersuchung psychischer Vorgänge, z. B. im Sinne einer Leistung oder Leistungserwartung, mit gleichzeitiger Aufzeichnung von Kreislaufparametern, Motorik und anderen organisch faßbaren Größen.

Untersuchungen an vasolabilen oder kardial gestörten prähypertonen Patienten, denen zur Feststellung des „Level of aspiration“ bestimmte Aufgaben gestellt wurden, erbrachten den Beweis, daß diese Patienten bereits in der Erwartung der auszuführenden Leistung mit abnormer Blutdruckerhöhung und extrakardialen Regulationsstörungen reagierten, also „vor dem Start des Rennens“ bereits einen erhöhten Blutdruck und eine Tachykardie aufwiesen (H. G. Wolff 1950).

Daß *situationsbedingt* kurzdauernde Blutdruckanstiege auftreten können, ist aus der täglichen klinischen Erfahrung bekannt. Wie ausgeprägt diese Blutdrucksteigerungen sein können, zeigt das Beispiel von 2 Patienten mit labiler juveniler Hypertonie, über die Störing und Michaelis (1964) berichtet haben.

Zur Frage der „*Situationshypertonie*“ gibt es vor allem von v. Uexküll und Wick (1962) ausgedehnte Untersuchungen, die an Studenten in der Examens-„*situation*“ durchgeführt wurden.

Unter *Situation* wird hier ein komplexer Zusammenhang von Umweltreizen, Erinnerungsinhalten, soziologischen und sozialpsychologischen Konstellationen sowie der emotionalen Einstellung des Patienten vorstanden (evtl. verbunden mit der Notwendigkeit, ein neues Gleichgewicht in der Beziehung zur Umwelt zu finden).

Als *Situationshypertonie* werden Blutdrucksteigerungen bezeichnet, die offenbar durch Informationen über die Situation des Menschen beeinflusst werden. Die emotionale Einstellung spielt dabei wohl die größte Rolle. Da sie auch durch Erinnerung an oft weit zurückliegende Ereignisse bestimmt werden kann, ist es möglich, daß sich die „*Situation*“ eines Menschen und ihr Effekt auf den Blutdruck ändert, auch wenn die Außenweltbedingungen gleich bleiben. Die Frage, ob die mit Erinnerung verknüpfte emotionale Komponente bewußt wird oder nicht, scheint für den Einfluß auf den Kreislauf keine entscheidende Bedeutung zu haben. Auch der Ausgangswert des Blutdrucks und die Grundkrankheit einer Hypertonie haben offenbar keinen Einfluß auf die Höhe situativer Blutdruckanstiege. Auch bei organisch bedingten Hypertonien sind Blutdruckschwankungen nachweisbar in Situationen, die emotional erregen. Die Neigung zu situativen Blutdruckanstiegen läßt zwar einen Schluß auf die *Art* der Krisenpunkte im seelischen Bereich zu, sagt aber nicht unbedingt etwas darüber aus, ob diese Krisenpunkte auch für die *Entstehung* einer Krankheit von Bedeutung sind.

Harris et al (1964) untersuchten die Kreislaufveränderungen bei Provokation von Angst oder Wut unter *Hypnose*. Sie fanden einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz, der Auswurfleistung des Herzens und des Blutdrucks sowie eine Verminderung des peripheren Widerstands. β -Rezeptorenblockade verminderte den Herzfrequenzanstieg, blieb aber ohne Wirkung auf den Blutdruck und das Schlagvolumen. — Um Blutdrucksteigerungen unter *längerdauerndem*

Leistungsdruck ging es bei den Untersuchungen, die v. Eiff an Normalpersonen durchführte (1967 a).

In diesen Untersuchungen wählte er eine definierte Beobachtungszeit **vor u. nach einem Examen** (je ein Kollektiv von Männern und Frauen 2 Wochen vor bzw. 8 Wochen nach bestandenem Physikum). Bei den Probanden nach dem Examen waren alle vegetativen Reaktionen geringer, statistisch signifikant verschieden war jedoch nur die Blutdruckreaktion (nicht dagegen Pulsfrequenz, Atemfrequenz und Muskeltonus). Auffallend war außerdem der völlig gleiche Blutdruck beider Geschlechter vor der Prüfung und die ausgeprägte Hypotonie der Frauen im Kollektiv nach dem Examen.

Eine Verlaufsbeobachtung über 4 Monate vor dem Physikum mit 2-wöchigen Kontrollen von Blutdruck, Pulsfrequenz und Muskeltonus unter Ruhebedingungen ergab trotz individueller Unterschiede eine jeweils **g e r i c h t e t e** Reaktion im Sinne einer Steigerung von Blutdruck (systolisch und diastolisch) und Pulsfrequenz des gesamten Kollektivs. Geschlechtsspezifische Unterschiede fanden sich dabei nicht.

Untersuchungen mit kurzfristigen Reizen ohne spezifische Beziehung zum Problem der „Leistung“ (mit optischen und akustischen „Signalen“ von unterschiedlicher Thematik und Dauer) zeigten, daß reizspezifische Reaktionen des Kreislaufsystems sowohl bei Männern als auch bei Frauen vorkommen, daß jedoch besonders deutliche Blutdruckanstiege und **reizspezifische Blutdruckreaktionen** nur bei Männern auftraten. Bei Frauen lag der Schwerpunkt auf einer **Änderung der Herzfrequenz**.

Zu der spezifischen Reaktion auf „Reize“ mit einer bestimmten „Thematik“ ist zu vermerken, daß eine statistisch hochsignifikante Reizspezifität bei einem Film über die aggressive Auseinandersetzung zwischen Berufskollegen verschiedener Altersgruppen zu verzeichnen war, ohne daß ähnliche Reaktionen bei einem Kriminalhörspiel oder bei einem Eifersuchtsdrama beobachtet werden konnten. Dieses geschlechtsspezifische Verhalten gilt sowohl für Normotoniker als auch für Hypertoniker.

Eine medikamentöse Blockade der Blutdruckreaktion bei Männern (mit Mecholyl) führte zu einem stärkeren Anstieg der Herzfrequenz als dies unter sonst gleichen Untersuchungsbedingungen der Fall war.

Zusätzliche Aufschlüsse bietet die Untersuchung der *Nachwirkung* kurzfristiger Reize auf vegetative Regulationen. So fand sich bei Tagesmessungen eine verstärkte Nachreaktion des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Nachts wies der Blutdruck eine Nachreaktion wie im Wachzustand auf und benötigte beispielsweise im Gegensatz zum Muskeltonus eine längere Zeit nur Normalisierung. Da diese Untersuchungen nur an Männern durchgeführt wurden, kann zur Frage der Geschlechtsspezifität keine Aussage gemacht werden.

Als „*langdauernder Reiz*“ kann die chronische Einwirkung von Fluglärm gelten. Die Untersuchungen v. Eiff's umfassen über 100 Personen, die mindestens 4 Jahre lang in unmittelbarer Nähe eines großen Flugplatzes wohnten und einem entsprechenden Kollektiv von Personen mit sonst vergleichbaren Lebensgewohnheiten, jedoch ohne Fluglärm, gegenüber gestellt wurden. Dabei waren in Blutdruckhöhe und Pulsfrequenz keine Unterschiede der beiden Kollektive nachweisbar.

Da diese Untersuchungen bisher nur an weiblichen Versuchspersonen durchgeführt wurden, läßt sich die Frage nach einer geschlechtsspezifischen Reaktion nicht beantworten. Es ist auch aus anderen Untersuchungen bisher nicht bekannt, ob bei Männern ähnliche Anpassungsmechanismen stattfinden, oder ob bei Frauen auch bei anderen langdauernden Belastungssituationen entsprechende Adaptationen eintreten.

Versucht man die Kreislaufregulation unter psychischer Belastung mit einem allgemeineren Begriff zu erfassen, so bietet sich am ehesten die Deutung als eine *Bereitstellungsreaktion* an. Sie ist eine normale, ständig ablaufende psychosomatische Funktion und wird erst pathologisch, wenn sie nach Abklingen der äußeren Situation nicht rasch genug in eine adäquate andere Bereitstellung übergeht oder zu einem Dauerzustand wird.

Einzelne *tierexperimentelle* Modelle bieten vielleicht die Möglichkeit, Bereitstellungen zu simulieren. So zeigte Schunk (1954), daß bei Katzen im chronischen Experiment eine Blutdruckerhöhung resultiert, die auch nach Beendigung des Versuchs bestehen bleibt, wenn die Tiere über eine bestimmte Zeit in einem geschlossenen Käfig in einem Hundezwinger aufgestellt wurden, sodaß weder eine Möglichkeit zu Kampf noch zu Flucht bestand: Damit kommt es zu einer Bereitstellung, jedoch kann diese nicht gelöst werden. Bei häufiger Wieder-

holung des Experiments ist auch kein Abklingen der die Bereitstellung auslösenden Affekte möglich. Wie weit auf der Grundlage chronisch nicht zugelassener Aggressionstendenzen Dauerhochdruckformen nicht nur im Tierexperiment, sondern bei vorsichtiger Extrapolation auch beim Menschen möglich sind, bleibt vorläufig im Bereich der Spekulation.

III. Zur Definition der funktionellen Störungen

A) Allgemeine Definition

Unter funktionellen Syndromen versteht man, allgemein ausgedrückt, objektivierbare Fehlregulationen ohne nachweisbare Organschädigung. Mechelke und Christian (1960) charakterisieren funktionelle Störungen auf dem Gebiet des Kreislaufs im engeren Sinne folgendermaßen: „Das Wesen vegetativer Herzkreislaufstörungen ist eine Labilität der Reaktionen, genauer die mangelhafte Sicherung jener Einrichtungen, die normalerweise die Stabilität des Kreislaufs als geordnete Anpassung der Blutverteilung, des Blutdrucks, der Herzaktion und der Atmung an innere und äußere Anforderungen garantieren. Zu ihrem Wesen gehört ferner die enge Verflechtung des subjektiven mit dem objektiven Störungsanteil. So ist die subjektive Beeinträchtigung meist größer als die objektive Störung erwarten läßt.“

K. Donat (1967) beschreibt „Kreislaufstörungen“ als Fehlregulationen des Herzens und Kreislaufs, die für die aktuelle optimale Funktion des Gesamtorganismus nachteilig sind. Sie entsprechen nicht Krankheitseinheiten im klassischen Sinn, haben aber echten Krankheitswert und sollten nicht in Form einer Ausschußdiagnose, sondern „positiv“ diagnostiziert werden. Auch Gadermann (1967) geht von der Vorstellung aus, daß es sich um abnorme Regulationen handelt. Da sich jedes Syndrom aus sehr vielen Einzelfaktoren zusammensetzt, sollte nach seiner Meinung die Charakterisierung an den Einzelsymptomen ausgerichtet sein, die das Syndrom im wesentlichen prägen.

Gebhardt, Reindell et al (1969) definierten funktionelle Herzkreislaufstörungen als ein „Überwiegen der sympathischen Innervation, die zu einer Dysregulation führt, deren Kreislaufmanifestation als hypertone Kreislaufregulation bezeichnet werden soll“.

Nach einer früheren Beschreibung von Delius und Reindell (1944) soll die Charakterisierung der labilen Hypertonie als eine „hypertone Regulationsstörung“ sowohl die zentralnervöse Genese als auch die „fakultative Rückbildungsfähigkeit“ ausdrücken.

Nach Julius und Conway (1968) sollten labile Hypertonien (d. h. wechselnde, zeitweise über 90 mmHg liegende diastolische Werte des Ruheblutdrucks) besser als „grenzwertige Blutdruckerhöhung“ („borderline bloodpressure elevation“) bezeichnet werden.

B) Zum Begriff der Krankheit bei funktionellen Störungen

Das subjektive Gefühl, krank zu sein, beruht offenbar auf dem Bewußtwerden von Organempfindungen, Leistungsminderung oder Kontaktstörungen. Dabei haben Herztätigkeit und Kreislaufregulation unter allen körperlichen Dauervorgängen den höchsten Aktualitätsgrad in der Erlebnisphäre (Fahrenberg 1968). Nach Donat (1968) hat „Kranksein“ folgende Aspekte: Störung des subjektiven Befindens, Störung der sozialen Einordnung (evtl. mit Verstoß gegen Konventionen) und Störung der Leistung oder Bedrohung der Existenz. Als „medizinisch“ krank wird heute im allgemeinen ein Patient bezeichnet, wenn ein krankhafter Befund erhoben werden kann. Dabei ist „krankhaft“ definiert als „abnorm im Sinn der Abweichung von statistischen Normwerten oder als Abweichung vom idealen Wert, verbunden mit Störung der individuellen oder interindividuellen Funktion des Menschen“ (Donat 1968). Als krankhaft ist auch der objektive Nachweis eines Prozesses zu werten, der erst in der Zukunft die Integrität des Menschen gefährden könnte.

Funktionelle Störungen als Krankheiten im psychosomatischen Sinn können im allgemeinen als Übertreibungen in der Dauer und/oder Intensität normalerweise ständig ablaufender psychosomatischer Reaktionen angesehen werden (Grön 1967).

So besteht beispielsweise ein gewisses Repertoire an Bereitstellungen, von denen eine jede eine andere „Zukunftdeutung“ enthält, jedoch insgesamt meist ein ziemlich breites Spektrum von Handlungen ermöglicht. Treten die erwarteten Ereignisse nicht ein, so ist eine Bereitstellung, in der sich ein Mensch seelisch und körperlich befindet, falsch — es kommt zur „Krankheit“. Definiert man eine Bereitstellung als ein „Programm“, so hat dieses eine motorische, neuromuskuläre und eine vegetative, viszerale Komponente. Emotionale „Programme“ können nur durch Umsetzung in eine Handlung, d. h. durch eine motorische Antwort gelöscht werden. Eine Hemmung der Motorik verhindert also die Löschung des Programmes — sie verhindert aber nicht die Antworten der vege-

tativ gesteuerten Organe. Daher bleibt ein Programm in Kraft, das weiterhin „Signale“ und „Informationen“ aussendet, die aber statt der motorischen Antwort nur noch vegetative Reaktionen auslösen.

Emotionen, die mit Furcht oder Angst einhergehen, können zu Umstellungen im Sinne einer ergotropen Einstellung und Aktivierung des sympathischen Systems führen. Dabei handelt es sich um eine Bereitstellung für aktive Leistungen. Ist die motorische Komponente dieser Leistung blockiert, so bleibt ein Programm als Dauerzustand bestehen. Kommt es zu stärkerer Ausbildung der vegetativen Erscheinungen im Sinn von Krankheitssymptomen, kann dies zwar einen geringgradigen emotionalen Entlastungseffekt zur Folge haben. Da jedoch im Symptom weniger Spannung gemindert wird als in der motorischen „Reaktion“, liegt hier eine Bedingung für die Wiederholung des Entlastungsversuches und damit ein spezifisches ätiologisches Moment der Chronifizierung.

Mitscherlich (1961) versteht unter psychischer Reife und Differenzierung eine „De-somatisierung“ im Sinne einer Verminderung der motorischen und vegetativen Korrespondenzen von effektiven Erregungen und ihren Ersatz durch bewußtes Erleben. Bei psychosomatischen Krankheitsbildern kommt es zur Umkehr dieses Vorgangs, zur „Re-gression“. Dies bedeutet eine Rückkehr zu früheren Entwicklungsphasen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß Erregungen sich intensiver und globaler im motorischen wie im autonom-vegetativen Bereich auszubreiten vermögen. Damit kommt es zu einer Entdifferenzierung bereits gestalteter Persönlichkeitsstrukturen. Eine spezifische Bedingung für chronifizierende psychosomatische Krankheiten wäre demnach die vorausgehende neurotische Fehlentwicklung. Darüber gehen jedoch die Meinungen auseinander.

v. Uexküll (1964) unterscheidet bei psychosomatischen Erkrankungen einerseits Ausdruckskrankheiten, andererseits funktionelle Syndrome und Bereitstellungskrankheiten. Versteht man mit seinem Modell Gesundheit als „durchgehendes Integriertsein“ und Krankheit als Bruch dieses Integriertseins, so ist ein Bruch auf verschiedenen Stufen des gemeinsamen Integrationsraumes von psychischen und somatischen Vorgängen möglich. Seelische Störungen entsprechen demzufolge einem Bruch auf der Stufe hochkomplexer Vorgänge, körperliche Störungen sind auf eine Integrationsstufe einfacherer Leistungen zu beziehen. Dazwischen liegen die viel-

fältigen psychosomatischen Krankheitsbilder, wo Störungen im Bereich komplexer Vorgänge zu Störungen auf der Stufe einfacherer Leistungsgefüge führen.

Solche Störungen können z. B. auftreten, wenn Anpassungsversuche an neue Situationen mißlingen. Sie äußern sich häufig in Form inadäquater Reaktionen, die dann in einem Circulus vitiosus zur eigentlichen Noxe werden. Der pathogenetische Mechanismus ist in diesem Fall eine Fehlreaktion im Rahmen mißlungener Anpassung (v. Uexküll 1964).

Stellt man in dem genannten Integrationsraum die verschiedenen Krankheitsgruppen unter den gemeinsamen Gesichtspunkt der *Verdrängung*, so ist zu erwarten, daß mit zunehmender Verdrängung konflikträchtiger Motive die Angst abnimmt und andererseits die Schwere körperlicher Symptome zunimmt: Es ist eine Skala gleitender Übergänge denkbar von den „funktionellen Syndromen“ über „Ausdruckskrankheiten“ zu den „Bereitstellungskrankheiten“. (Dieses Fortschreiten ist wohl theoretisch möglich, aber keinesfalls zwingend aus der ärztlichen Erfahrung zu folgern). Wahrscheinlich besteht auch die Möglichkeit des umgekehrten Weges, wie zahlreiche Beobachtungen im Rahmen psychotherapeutischer Behandlungen nahelegen. Dies macht verständlich, daß es zu einem *Symptomwandel* mit Verschwinden der körperlichen Symptomatik und Auftreten von Angstzuständen bis zu annähernd psychotischen Bildern kommen kann. — Die „Ausdruckskrankheiten“ — im wesentlichen die hysterischen Konversionsneurosen — sollen hier nur erwähnt werden, soweit sie für das Verständnis anderer Zusammenhänge wichtig erscheinen.

Die Entstehung von „*Bereitstellungskrankheiten*“ hat weniger mit Motivkonflikten als mit *Stimmungen* (und entsprechenden Bereitstellungen) zu tun, die sich aus dem Mangel an adäquaten Motiven nicht differenzieren und auflösen können (es kommen weder eine Handlung noch Handlungsfragmente zustande). Im Gegensatz zu den Ausdruckskrankheiten haben die einzelnen Symptome bei den Bereitstellungskrankheiten keinen symbolhaften Ausdruckscharakter. Dabei darf jedoch nicht übersehen werden, daß die subjektiven Beschwerden des Patienten sekundär Ausdruckscharakter erhalten können. Man spricht dann von einer sog. „Überformung“ (sekundärer Krankheitsgewinn im Sinne von Freud). Bereitstellungskrankheiten haben (ebenso wie die Ausdruckskrankheiten) *Dauer*symptome entwickelt.

Die „funktionellen Syndrome“ unterscheiden sich sowohl hinsichtlich Erscheinungsbild und Prognose als auch im psychogenetischen Mechanismus von den Bereitstellungskrankheiten. Hier sind Affekte, die die wechselnde Bereitstellung hervorrufen, an Motive gekoppelt, die vom „Überich“ nicht akzeptiert werden, deren Verdrängung aber nur sehr unvollständig gelungen ist (siehe auch Zander und Zöllner 1969). Im Gegensatz zu den Bereitstellungskrankheiten, bei denen Motive von vornherein fehlen, besteht hier also ein Motivkonflikt (jedoch ist die Umsetzung einzelner Motive in Handlungen oder Handlungsbruchstücke durch entgegenstehende Motive gehemmt).

Man findet bei den funktionellen Syndromen wechselnde Veränderungen verschiedener vegetativ gesteuerter Funktionen, also Bereitstellungs Vorgänge ohne Fixierung, d. h. ohne Dauersymptome. Funktionelle Syndrome sind reaktiv und verschwinden, sobald das äußere Motiv, das die Bereitstellung erzwingt, wechselt (von Uexküll 1964). Dies könnte eine Erklärung dafür sein, daß funktionelle Syndrome nicht oder nur in sehr beschränktem Umfang als Vorstadium organischer Krankheiten gelten können. Da die hier ablaufenden psychodynamischen Vorgänge zum Teil eine ausgesprochene Polarität enthalten, wird verständlich, warum es häufig zu einem raschen Umschlagen des Krankheitsbildes in die gegenteilige Bereitstellung kommen kann.

Während bei den funktionellen Syndromen die auslösenden Motive als exogen angesehen werden, kommt es bei intrapsychischen Motiven nicht zu funktionellen Syndromen, sondern zu „Angstneurosen“ (v. Uexküll 1964, s. auch Michaelis 1970).

Überträgt man diese Überlegungen auf das Gebiet der Hochdruckkrankheit, so wäre die fixierte „essentielle Hypertonie“ zu den Bereitstellungskrankheiten zu zählen, während die „labile Hypertonie“ als funktionelles Syndrom gelten könnte. —

Eine individuelle adäquate Lebensform zu finden und mit zunehmender Differenzierung der Persönlichkeit ausreichende Entfaltungsmöglichkeiten zu erhalten, hat zur Voraussetzung, daß die zwi-

schen:menschlichen und Umweltbeziehungen weitgehend intakt sind und bejaht werden können — in welcher Form auch immer. In dieser Richtung mißglückte Versuche werden sich in der internistischen Sprechstunde mehr und mehr in funktionellen psychosomatischen Krankheitsbildern äußern. Die psychische Entgleisung sieht nicht nur der Psychiater, sie kann ebenso zu einem größeren Bedarf an sozialfürsorgischen Einrichtungen wie versicherungstechnischen Ansprüchen führen. Die zunehmende Umstrukturierung zwischenmenschlicher Beziehungen jeglicher Art, teilweise im Sinn einer erheblichen Einschränkung der persönlichen Freiheitsgrade, teilweise im Sinn zunehmender Anonymität und Vereinsamung und die Organisationsform moderner Arbeit mit ihren Rückwirkungen auf Freizeit und Familie und Konsumanspruch führen möglicherweise ebenso wie die chronische Beeinflussung durch Massenmedien zu einer zunehmenden Nivellierung. Sicher sind nicht allein äußere Einflüsse entscheidend, sondern die Form der individuellen Verarbeitung bestimmt, was zur Belastung wird. Andererseits wird gerade die Reaktionsweise ununterbrochen von der Umwelt geformt. Konformität, Routine und zunehmende Tendenz zu umschöpferischer Tätigkeit führen zu einer Verstärkung passiver Tendenzen und zu einem größeren Mangel an Reaktionsmustern und adäquaten Entfaltungsmöglichkeiten. Von vielschichtigen Persönlichkeiten wird dieser ständige Anpassungszwang unter Umständen als Leistungsstörung empfunden, bei geringer Differenzierung mündet mangelnde Führung durch Bezugspersonen vielleicht in Haltlosigkeit und Verwahrlosung. Durch die Abnahme körperlicher Betätigung nehmen einzelne Tätigkeiten immer mehr die Form einer Kontrollfunktion und damit einer Erwartungsspannung an, ohne daß es zu einer echten Handlung (mit einer motorischen Betätigung) kommen kann. Gerade die Bedingungen des modernen Arbeitsmilieus sind in diesem Sinn als pathogenetisch bedeutsam anzusehen. Darüberhinaus kommt es in der modernen Leistungsgesellschaft häufig zu gleichzeitigen gegensätzlichen Anforderungen. Die Interferenz heterogener Leistungen mit ihrer jeweiligen (ebenfalls oft gegensätzlichen) vegetativen Einstellung führt zunächst zum mangelhaften Austragen dieser verschiedenen Leistungen, darüberhinaus jedoch auch zu Fehlregulationen,

wenn solche Interferenzen chronisch erzwungen werden. Im gleichen Sinne wirksam ist auch der blockierte Affekt oder die gehemmte körperliche Reaktion auf Sinnesreize und führt zu einer Anpassungsstörung, da die Kreislaufmobilisierung nicht in eine entsprechende physische Aktivität einmünden kann. Die Lebensbedingungen jugendlicher Menschen und Kinder auf sehr engem Raum sind dabei in gleicher Weise zu sehen wie monotone Arbeit am Fließband oder übertriebenes Management. Die daraus resultierenden Störungen werden den Arzt vielleicht in Zukunft mehr und andersartig beanspruchen als bisher.

Wieweit wir als Ärzte selbst diesem Prozeß unterliegen, wird über unser eigenes Wohl ebenso entscheiden wie über das unserer Patienten.

C) Klinische Symptomatik und Abgrenzung von labiler Hypertonie bei organischen Erkrankungen und der essentiellen Hypertonie

Die wichtigste organische Grundkrankheit mit labilen hypertonen Blutdruckwerten ist das *Phäochromocytom* (das auch zu einer labilen Hypertonie führen kann). Es läßt sich in den meisten Fällen durch eine ausreichende klinische Untersuchung mit Bestimmung der Katecholamine und ihrer Metabolite und eventuell einem Glucagon-Test nachweisen oder ausschließen (von Studnitz 1963, 1970 a, b).

In der Pathogenese bisher nicht geklärt sind die Blutdruckkrisen bei Anfällen von *akuter intermittierender Porphyr*ie (sie wurden erstmals schon im Jahre 1926 von Melkersson beobachtet).

Im akuten Anfall kommt es bei der intermittierenden Porphyrie zur Kombination von neurologischen Störungen (Krampfanfälle, zum Teil mit EEG-Veränderungen), psychischen Veränderungen (bis zu psychotischen Bildern) und abdominalen Kreislaufsymptomen. Lasch und Matthes (1960) äußerten die Vermutung, daß es sich im Rahmen einer zentralen Sympathicusaktivierung bei den Blutdruckkrisen um eine „Führungsgrößenaufschaltung“ d. h. eine zentralnervös induzierte Sollwertverstellung handeln könnte. Nach Abklingen der übrigen Symptome kommt es auch zur Normalisierung der Blutdruckwerte und der Herzfrequenz.

Ähnliche Bilder sind auch bekannt bei Blei- und Thalliumvergiftun-

gen, die ebenfalls mit Störungen des Porphyrin-Stoffwechsels einhergehen und zu toxischen Polyneuritiden — mit oder ohne bulbäre Symptomatik — führen kann.

K. D. Bock et al (1968) haben eine labile Hypertonie bei einer Thalliumvergiftung mit dem Bild einer akuten intermittierenden Porphyrie beschrieben. Dabei waren die beträchtlichen Blutdruckschwankungen von einer deutlichen Sinustachykardie begleitet (wie sie auch bei allen anderen in der Literatur bekannten Fällen vorhanden war). Es bestand eine erheblich gesteigerte Katecholaminausscheidung! Die subjektiven Beschwerden ließen sich ebenso wie die objektiven Befunde teilweise mit β -Rezeptorenblockern abfangen. Im Gegensatz zum Phäochromozytom soll die erhöhte Katecholaminfreisetzung jedoch nicht Ursache, sondern Folge des erhöhten β -adrenergen Antriebs sein.

Die labile Hypertonie im Sinn einer „dynamisch labilen hypertonen Blutdruckregelung“ findet man im wesentlichen bei Patienten zwischen dem 18. und dem 38. Lebensjahr bei einem Durchschnittsalter von 31,5 Jahren. Dabei liegt der erste Häufigkeitsgipfel zwischen dem 26. und dem 30. Lebensjahr. Es kommt jedoch zu einem erneuten Gipfel nach dem 35. Lebensjahr. In diesen älteren Jahrgängen handelt es sich wohl zum Teil um Frühformen der essentiellen Hypertonie. Der Frühgipfel umfaßt möglicherweise die sog. „transiente juvenile Hypertonie“, wie sie auch von Fenn et al (1944) beschrieben wurde. Bei Reihenuntersuchungen gesunder Jugendlicher ohne Beschwerden findet sich bei einem Teil der Untersuchten als zufälliges Symptom eine Blutdrucksteigerung ohne Auffälligkeit der Pulsfrequenz (Reindell und Kirchhoff 1956).

Nach Angaben von Donat fand sich bei Arbeiterinnen 13x häufiger ein erhöhter Blutdruckwert als bei männlichen Angestellten gleichen Alters. Er vermutet, daß es sich dabei weitgehend um hypertone Regulationsstörungen handelt.

Gadermann (1967) ist der Überzeugung, daß ein ganz überwiegender Anstoß für die Mehrzahl funktioneller Herzkreislaufstörungen in Trainingsmangel, Bewegungsverlust oder einseitiger Belastung zu

suchen ist. Er stützt sich dabei auf die Beobachtungen von ca. 2000 „Kreislaufkranken“, die zum Teil mit der Frage einer Herzoperation überwiesen wurden, von denen 32,8% eine „vegetative Dysregulation“ aufwiesen.

Delius und Reindell (1944) fanden bei Untersuchungen an Sportlern im Trainingsverlust, daß es in einem Teil der Fälle zum Übergang der Kreislaufregulation in hyperzirkulatorische Zustände mit teilweise erhöhten Blutdruckwerten kommt, wie sie auch bei der hypertonen Regulationsstörung nachweisbar sind. Danach sollen auch Anhaltspunkte für den Übergang der hypertonen Regulationsstörungen in eine essentielle Hypertonie zumindest in einem Teil der Fälle bestehen. Daß einer beginnenden dauernden Blutdruckerhöhung eine labile Hypertonie im Sinn eines Minutenvolumenhochdrucks vorausgeht, wurde unter anderem auch von Wezler und Böger (1939) berichtet und in Langzeitbeobachtungen auch von Eich et al (1962, 1966) nachgewiesen.

Auch nach Ansicht von Ulrych (1968) ist die labile Hypertonie möglicherweise als ein Übergangsstadium zwischen Normotonie und einem Dauerhochdruck aufzufassen. Nach seinen Angaben ist die Auswurfleistung des Herzens bei „milderer Formen“ der Hypertonie höher und nimmt mit Zunahme des Schweregrades der Hypertonie ab.

Jedoch gibt es bisher über die Rolle des H e r z e n s in der Entstehung der Hypertonie keine einheitlichen Vorstellungen (Dickinson 1968).

Es ist denkbar, daß in den Frühstadien, solange der arterielle Druck labil ist und während körperlicher oder psychischer Belastung unverhältnismäßig stark ansteigt, eine vermehrte Auswurfleistung eine führende Rolle spielt. Über entsprechende Befunde berichten beispielsweise Luhr et al (1958), Bello (1958), Pickering (1961), Julius und Conway (1968).

Auch Frohlich et al (1966, 1969) fanden sowohl bei fixierter Hypertonie im Anfangsstadium als auch bei „labilen Hypertonien“ eine erhöhte Auswurfleistung des Herzens. Bei letzteren handelte es sich im Gegensatz zu einer gleichzeitig untersuchten Gruppe von essentiellen Hypertonikern durchwegs um labile Hypertonien im Rahmen eines hyperkinetischen Herzsyndroms.

Diese Patienten reagierten im Gegensatz zu normotonen Probanden oder Patienten mit essentieller Hypertonie auf Isoproterenolinfusionen mit einem erheblich stärkeren Ansteigen der Herzfrequenz. Die Autoren schließen daraus auf eine erhöhte „Reaktionsbereitschaft“ auf eine β -Stimulation.

Eine Abgrenzung einzelner Formen der labilen Hypertonie unter anderen Aspekten findet sich bei Molzahn et al (1971). Er unterscheidet die Gruppe der Patienten, die schwankende Blutdruckwerte (teilweise oberhalb des Grenzwertes von 150 systolisch und 90 diastolisch, teilweise darunter liegend) zeigen von denjenigen, die neben analogen Blutdruckschwankungen auch eine konstante Erhöhung des arteriellen Mitteldruckes auf mehr als 95 mmHg aufweisen. Von einer labilen Hypertonie im engeren Sinne, d. h. im Sinn einer beginnenden essentiellen Hypertonie, kann nach seiner Definition nur bei Patienten gesprochen werden, die dem zweitgenannten Kollektiv angehören. Bei diesen findet sich außerdem eine Erhöhung der Herzfrequenz, des Herzminutenvolumens und gleichzeitig des peripheren Widerstands.

Auf die Gabe von β -Rezeptorenblockern reagieren solche Patienten mit einer Senkung des Herzzeitvolumens in Korrelation zur Höhe des Ausgangswertes, vorwiegend infolge der Abnahme der Herzfrequenz, ohne daß der arterielle Mitteldruck sich dabei signifikant richtungsgebunden ändert. Der periphere Widerstand steigt an. Immerhin ließe sich auf Grund dieser Ergebnisse vorsichtig der Schluß ziehen, daß bei der labilen Hypertonie dieser Form die Blutdrucksteigerung nicht allein durch eine Zunahme des Herzminutenvolumens verursacht wird, da offenbar die Änderungen des Herzminutenvolumens durch eine Änderung des peripheren Widerstandes ausgeglichen werden.

Es erhebt sich die Frage, ob bei der labilen Hypertonie eine schwankende Niveaueinstellung der Barorezeptoren vorliegt, wobei die Herzminutenvolumenänderung fortlaufend durch eine Änderung des peripheren Widerstandes ausgeglichen wird.

So vermindert beispielsweise jede Systole über den Carotissinus während der Austreibungszeit der nächsten Systole den peripheren Widerstand und vermindert damit die Herzarbeit (Stegemann 1957). Wieweit dabei adrenerge Stimuli vermehrt wirksam werden, läßt sich nicht beurteilen. Ganz allgemein gilt, daß die Fühlerempfindlichkeit um so geringer ist, je höher der Sympathicotonus ist (Mechelke 1960) McCubbin et al (1956) konnten zeigen, daß beim experimentellen nephrogenen Hochdruck die Empfindlichkeitsschwelle der Pressorezeptoren

in höhere Druckbereiche verschoben ist, ohne daß die Funktion des Carotissinus-Reflexes gestört wäre. Hierbei ist auch eine Änderung des zentralnervösen Erregungsniveaus zu diskutieren. Bei der fixierten Hypertonie wäre die Störung der Regelung soweit fortgeschritten, daß der periphere Widerstand nicht mehr an die Größe des Herzminutenvolumens angeglichen werden kann. Dies steht in Übereinstimmung auch mit anderen in der Literatur bekannten Untersuchungen.

Juchems et al (1959) fanden in einer Studie über die zentrale Hämodynamik des hyperkinetischen Herzsyndroms unter β -Rezeptorenblockade, daß bei zwei gleichzeitig untersuchten Patienten mit essentieller Hypertonie (im Gegensatz zu Patienten mit hyperkinetischem Herzsyndrom) der periphere Widerstand bereits in Ruhe pathologisch erhöht war und daß es unter β -Rezeptorenblockade zu einem weiteren deutlichen Anstieg kam (dabei fiel das Herzminutenvolumen und die Herzfrequenz geringer ab als bei Hyperkinetikern. Gleichsinnige Ergebnisse berichten auch Urych et al (1968).

Als Frühstadium der essentiellen Hypertonie ist nach Meinung von Page und Corcoran (1949) die labile Hypertonie in Einzelfällen nur zu werten, wenn bereits Organveränderungen bestehen.

Von Tarazi et al (1968) wurde über eine Verminderung des Plasmavolumens bei Hypertonikern berichtet, die um so ausgeprägter ist, je höher der diastolische Druck lag (statistisch signifikant über 105 mmHg). Über den Aussagegehalt dieser Befunde bei der essentiellen Hypertonie gibt es bisher nur Hypothesen.

Zelis et al (1970) konnten nachweisen, daß die einwöchige Gabe eines Mineralocorticoides mit erhöhter Kochsalzzufuhr bei gesunden jungen Versuchspersonen im Vergleich zu einer entsprechenden unbehandelten Kontrollgruppe zu einer Abnahme der maximalen reaktiven Hyperämie nach 5—10 min. Ischämie führt (Messung der Unterarmdurchblutung mit Verschußplethysmographie). Die reaktive Hyperämie gilt als gutes Maß für die Dehnbarkeit (resp. Elastizität) der peripheren arteriellen Gefäße. Die Abnahme der maximalen Dehnbarkeit bei gleichbleibender Ausgangsruhedurchblutung unter Mineralocorticoidgabe spricht für eine erhöhte „Steifigkeit“ („Stiffness“) — vermutlich auf Grund eines erhöhten Kochsalzgehaltes der Arterio-

len (wie dies von den Autoren in Tierexperimenten auch quantitativ nachgewiesen wurde). Die zweite Interpretationsmöglichkeit wäre eine Widerstandserhöhung im Bereich des Kapillarbettes durch eine Erhöhung des interstitiellen Druckes.

Sivertsson (1970) fand bei einem Vergleich von Normotonikern und Hypertonikern einen gleichen Grundtonus der Widerstandsgefäße, also der kleinen Arterien und Arteriolen. (Er stützt sich dabei auf Messungen der Unterarmdurchblutung im akuten Experiment unter praktisch völliger Konstanthaltung aller Milieufaktoren. Veränderungen sind definiert in dem Sinn, daß ein anderer d. h. erhöhter Quotient von Wandstärke / Volumen besteht). Andererseits zeigte sich, daß Patienten mit benigner essentieller Hypertonie im Zustand der maximalen Gefäßdilatation einen erhöhten peripheren Widerstand hatten. Aus der Kombination eines normalen Grundtonus mit einem erhöhten Widerstand bei maximaler Dilatation schließt der Autor auf das Vorhandensein hämodynamisch bedeutsamer morphologischer Veränderungen der Widerstandsgefäße bei essentieller Hypertonie. Da es sich dabei um Patienten mit einer Hypertonie im Stadium I handelte, sind diese Veränderungen also nicht als eine Spätkomplikation der Hypertonie, sondern als eine sehr früh nachweisbare Störung anzusehen. Es wäre denkbar, daß es sich um eine adaptative Hypertrophie bei einer vergrößerten „Belastung“ („load“) handelt.

Der Autor berichtet ferner über Untersuchungen, bei denen die Noradrenalinempfindlichkeit bei intraarterieller Gabe an Patienten mit essentieller Hypertonie untersucht wurde. Dabei fand sich im akuten Experiment keine höhere Ansprechbarkeit als bei Normotonikern.

Eine weitere Möglichkeit, in dieser Problemstellung zusätzlich Aufschlüsse zu erhalten, bringen Laboratoriumsuntersuchungen über die Reaktion isolierter kleiner Arterien gegenüber bestimmten Noradrenalinkonzentrationen im umgebenden Medium. Ettinger, Riecker et al (1970) konnten nachweisen, daß Gefäße von Patienten mit essentieller Hypertonie Reaktionen zeigten, die bis zum dreifachen

Wert gegenüber Normalpersonen erhöht waren. Hier erscheint ein Anhaltspunkt gegeben, daß bestimmte Hochdruckformen durch Mechanismen an den adrenergen Nervenendigungen oder am Rezeptor der glatten Muskelzelle entweder hervorgerufen oder vermittelt werden.

Inwieweit dies an Gefäßen von Patienten mit labiler Hypertonie nachweisbar ist, bzw. welche pathogenetische Bedeutung entsprechenden Untersuchungsergebnissen bei diesen Patienten zukommt, ist bisher nicht bekannt.

Nach v. Eiff (1969) besteht bei der hypertonen Regulationsstörung eine *zeitweise* gesteigerte Aktivität des *hypothalamischen* Zentrums infolge aktivierender Einflüsse durch die übergeordneten Zentren, insbesondere des limbischen Systems. Seiner Ansicht nach kann dagegen für die *essentielle* Hypertonie eine *spezifische genetische* Information in den übergeordneten Zentren oder im Hypothalamus angenommen werden, die zu einer verstärkten Aktivität des hypothalamischen sympathischen Zentrums führt. In den Fällen, wo es zu einer *Manifestation* der Hypertonie kommt, bedarf es (nach v. Eiff) vermutlich einer zusätzlichen Aktivitätssteigerung durch Umwelteinflüsse. Der resultierende Summationseffekt — hereditäre Hyperaktivität plus Aktivitätssteigerung durch Umweltfaktoren — könnte dann auch zu einer Aktivierung des Nebennierenmarks führen.

Hier ergibt sich zum ersten Mal ein Ansatzpunkt für eine kausale Therapie der essentiellen Hypertonie durch Hemmung der zentralen Sympathicusaktivität.

Zur Frage der *Heredität* der essentiellen Hypertonie gibt bisher „nur“ die klinische Erfahrung eine Antwort. An der Tatsache einer familiären Häufung ist nicht zu zweifeln. Bisher fehlt aber der exakte Nachweis einer echten „Erblichkeit“. Mancher charakteristische Wesenszug eines Menschen, der quasi angeboren scheint, ist möglicherweise eine identische Übernahme von Verhaltensweisen in der frühen Kindheit — auch von Fehlverhaltensweisen, ja Krankheitssymptomen. Das Phänomen der „Symptomtradition“ ist jedem aufmerksamen Beobachter geläufig. Unter dem Postulat, daß die essentielle Hypertonie

eine psychosomatische Krankheit ist, wäre eine familiäre Häufung auch auf dem Weg der Symptomtradition denkbar. Staehelin (1969) beschreibt die Anamnese eines Patienten, dessen Vater, Bruder und eine Schwester früh an den Folgen einer essentiellen Hypertonie starben. Der Patient selbst erkrankt an Hypertonie erst in einer Situation, die geprägt ist von der — nach Staehelin (1965) — typischen Grundverstimmung. Die antihypertensive Therapie kann erst dann ausreichend wirksam werden, als diese Grundverstimmung sich auflöst. Obwohl bei der erheblichen familiären Belastung der Patient als Beispiel für eine „erbliche“ Erkrankung gelten kann, ist er gleichzeitig ein ebenso klassisches Beispiel für die Psychogenese eines Hochdrucks. Staehelin ist der Meinung, daß sowohl eine somatische Disposition (ganz allgemein) als auch eine psychische Disposition über mehrere Generationen weitergegeben werden kann und es sich dabei vielleicht nicht um Gegensätze, sondern um etwas Identisches handelt. Demnach könnte bei der essentiellen Hypertonie sowohl eine körperliche Disposition als auch eine Neigung zu einer bestimmten psychischen Erlebnis- und Reaktionsweise vererbt werden. Die Manifestation eines Hochdrucks bleibt jedoch an das Hinzutreten einer spezifischen auslösenden Situation gebunden (oder mit der Formulierung nach v. Eiff: an eine zusätzliche „Aktivierung“).

Geht man von einem Kollektiv von jungen Patienten aus, die ausschließlich unter dem Gesichtspunkt überhöhter labiler Blutdruckwerte zusammengefaßt sind und versucht eine Analyse der einzelnen Kreislaufparameter, so finden sich offenbar völlig verschiedene und zum Teil gegensätzliche Formen. Auch eine Zusammenfassung der bisher genannten Untersuchungen aus der Literatur ermöglicht keine eindeutige Zuordnung zu einem einheitlichen Krankheitsbild (Eich 1962, 1966). Offenbar gibt es bisher keine sicheren Kriterien — solange keine organisch faßbaren Veränderungen vorliegen — vorübergehende Blutdruckerhöhungen von anlaufenden echten Hypertonien, d. h. vor allem im Sinne der essentiellen Hypertonie, abzugrenzen. Wenn auch die bisher durchgeführten, allerdings wenig zahlreichen Langzeitbeobachtungen prognostisch nicht für einen gehäuften Übergang in fixierte Hypertonien sprechen, so ist

doch insgesamt die Vergleichbarkeit der einzelnen Kollektive bezüglich der kreislaufdynamischen Verhältnisse zu wenig gesichert, um daraus allgemeinere Schlüsse zu ziehen. —

IV. Psychosomatische Aspekte

Die Beschreibung eines Krankheitsbildes durch Sigmund Freud im Jahre 1895 mit dem Titel „Klinische Symptomatologie der Angstneurosen“ zeigt, wie lange sich die analytisch orientierte Psychiatrie bereits mit funktionellen Krankheitsbildern beschäftigt. Die umfassende Darstellung Freud's könnte für manchen der neueren Autoren aufschlußreich sein. Als interessante Anregung findet man in diesem Zusammenhang bereits die These, daß „das Nervensystem in der Neurose gegen eine innere Erregungsquelle wie in dem entsprechenden Affekt gegen eine analoge äußere reagiert“.

Nach F. Alexander (1971) sind für die psychosomatische Pathogenese vegetativer Störungen weniger **a k t u e l l e** affektive Belastungen bedeutsam als **c h r o - n i s c h e** Konfliktspannungen und eine meist in der Kindheit angelegte Persönlichkeitseigene psychodynamische Konstellation. Neuere Tendenzen in der Entwicklung der Tiefenpsychologie legen jedoch nicht mehr so ausgeprägten Wert auf die frühkindliche Prägung im Sinn der Freud'schen Psychoanalyse und wenden sich mehr den Konfliktsituationen des Erwachsenen zu (aktuelle Psychodynamik).

Bei den regulativen Fehlanpassungen des Vegetativums gewinnen insbesondere die **Z i e l s e t z u n g e n** und **W e r t h a l t u n g e n** der sozialen Gruppierungen und Schichten an Bedeutung. So zeigte Wyss (1955 b) in katamnestistischen Untersuchungen, daß der Altersgipfel funktioneller kardiovaskulärer Störungen im 23. bis 28. Lebensjahr liegt, also im Zeitraum entscheidender sozialer Einordnung, während nach Konsolidierung des beruflichen und persönlichen Lebens die hypertone Regulationsstörung sich spontan zurückbilden kann. Diagnostisch zeigte sich bei allen Patienten eine Zugehörigkeit zu einer der beiden Grundtypen von **L e i s t u n g s**störungen, entweder im Sinne einer „ständigen Leistungsüberforderung durch Selbstüberschätzung oder Leistungsversagen durch auffallende Selbstunterschätzung. „Die Kriterien der Leistungsbewertung sind dabei **s o z i a l e r** Art. Es

scheint, als würde das Problem der Leistung, des „Level of aspiration“, den Schlüssel zum Verständnis der emotionalen psychosomatischen Determinante der juvenilen Hypertonie enthalten.

Bei Patienten vom Typ der Leistungsüberforderer entspräche ein erhöhter Blutdruck einer ständig hochgespannten **Leistungshaltung** mit ihrer Kreislaufregulation, also eine **Vorwegnahme** der unter „Anforderung“ einsetzenden Blutdruckerhöhung. Leistung hat in diesem Zusammenhang sowohl eine psychologische als auch eine physiologische Bedeutung, letzteres im Sinne von Faktoren der Kreislaufdynamik wie auch blockierter Motorik. Im Gegensatz dazu nehmen Patienten vom Typ der Leistungsversager nicht in einer ständigen Leistungshaltung eine Leistung vorweg, sondern es kommt aus dem Bewußtsein des Leistungsversagens heraus kompensatorisch eine stellvertretende Anspannung mit entsprechender Kreislaufeinstellung zustande, d. h. die Patienten „simulieren“ mit ihrem Kreislaufgeschehen eine Leistung (bei der es sich im Grunde um eine Scheinleistung handelt, da die Patienten in Wirklichkeit ständig versagen). Mit anderen Worten steht Kreislaufgeschehen hier als *pars pro toto* für die nicht vollzogene, eigentlich geforderte Leistung (Wyss 1955 a). Diese Vorstellung bricht mit der parallelistischen Denkweise (psychosomatisches Gleichzeitigkeitskorrelat nach Schultz-Henke) und führt zur Einbeziehung des physischen Bereichs in einen einheitlichen Integrationsraum.

Als Gemeinsamkeit zwischen Leistungsstörungen und Hochdruckkrankheit ist möglicherweise eine extrem verdrängte (blockierte) Aggression anzusehen. (Alexander 1971, Mitscherlich 1954). Demzufolge ist der unbewußte Affekt wie ein chronischer Reiz wirksam. Die Benignität des Verlaufs mit Spontanremissionen von über 75% nach dem 30. Lebensjahr spricht allerdings in der Mehrzahl der Fälle gegen eine Chronizität der Einwirkung bereits von der frühkindlichen Entwicklung an und eher für ein späteres Einsetzen, möglicherweise im Rahmen besonderer, soziologisch induzierter Leistungserwartungen (Wyss 1955 a).

Testpsychologische Untersuchungen zum speziellen Thema der Psychosomatik des Hochdrucks, allerdings nicht der labilen, sondern der essentiellen Hypertonie, veröffentlichten Lang et al (1967). Sie fanden in der Selbsteinschätzung der Patienten eine Tendenz zu geringerer Kontaktfreudigkeit, gedrückte Stimmungslage — auffallenderweise liegt in der Tageskurve das Optimum der Leistung bei Patienten mit dynamisch labiler Blutdruckregelung meist zwischen Mittag und Abend (Mechelke und Christian 1960) — und psychomotorisch passivere Einstellung als bei Normalpersonen. Zwar findet sich in fast gleicher Weise diese Kombination auch bei Patienten mit Ulcus duodeni, sodaß diese Merkmale nicht als spezifisch gelten können. Die Herabsetzung der psychischen und motorischen Aktivität war jedoch bei Hochdruckpatienten stärker ausgeprägt. Als Zeichen der Introvertiertheit zeigten Hypertoniker gegenüber Normalpersonen eine geringere Zahl von besonderen Interessengebieten bei gleichzeitigem höherem Interesse am Verwaltungs- und Verrechnungswesen. Es fand sich keine höhere „Neurosetendenz“ als in der Normalbevölkerung. Im Persönlichkeitsprofil zeigte sich zusammengefaßt ein häufigeres Vorkommen von introvertierten, mäßig affektilabilen, passiven Patienten ohne ausgesprochene Neurosetendenz, seltener mit musischen als mit abstrakt verwaltungsmäßigen Interessen.

In projektiven Tests zeigten sich die Hypertoniker häufig pedantisch trocken und wenig gefühlsbetont. Damit sind diese Patienten vielleicht weniger in der Lage, angestaute Aggressionen nach außen zu projizieren oder — noch besser — abzureagieren. Dies ist vielleicht auch als Hinweis auf das Fehlen einer halbwegs einheitlichen Art der Konfliktbewältigung zu deuten. Es sieht so aus, als handelte es sich um eine a priori mittlere bis geringe affektive Erregbarkeit und nicht um ein gehäuftes Vorkommen von affektiver Hemmung oder Verdrängung. Trotzdem bleibt die Frage offen, ob diese Patienten die Eigenschaften wirklich weniger aufweisen oder sie nur nicht entsprechend ausdrücken.

Die Ergebnisse testpsychologischer Untersuchungen sprechen nicht für das Vorkommen eines dominierenden „Hochdruck c h a r a k t e r s“ bei der essentiellen Hypertonie, soweit dies mit den genannten Methoden erfassbar ist. Es zeigte sich aber ein gehäuftes Vorkommen verschiedener Eigenschaften und Verhaltensweisen, die eine Bewältigung frustrierender Situationen erschweren. Auffallenderweise zeigten die Leistungstest bei Hypertonikern eine geringere Fähigkeit zu konzentrierter Arbeit als bei Normalpersonen. Hier handelt es sich möglicherweise um Daten, die den Ergebnissen psychosomatischer Explorationen, über die wir vorher berichtet haben (Wyss 1955 a), analog sind.

Wenn schon bei der essentiellen Hypertonie nicht ein einheitliches Persönlichkeitsbild zu finden ist, um so weniger wird zu erwarten sein, daß bei einem Krankengut von Patienten mit *l a b i l e r* Hypertonie sich ein solcher Kern herauschälen läßt, da es sich insgesamt mit größter Wahrscheinlichkeit um ein nosologisch uneinheitliches Krankengut handelt.

Staehelin (1965, 1969) geht nicht von der Frage einer bestimmten Persönlichkeits *s t r u k t u r* aus, sondern stellt bei der essentiellen Hypertonie eine typische „Grund *v e r s t i m m u n g*“ in den Vordergrund. Seiner Ansicht nach sind psychosomatische Krankheiten (ebenso wie Neurosen) Ausdruck einer bestimmten Grundstimmung oder genauer einer „Grundverstimmung“. Diese besteht im Falle der essentiellen Hypertonie in einem „krampfhaften, zwanghaften, gehetzten Versklavtsein an oberflächliche Ideale der Leistungsgesellschaft“. Situationen, die besonders häufig zur Prägung dieser krankheitsspezifischen Stimmung führen, sind bestimmte seelische Kindheitssituationen und Konfliktsituationen im Erwachsenenalter oder bestimmte soziologische Leitbilder, die eine subjektive Anziehung ausüben (wie Leistung, Erfolg, Jugend, Gesundheit, Macht und Sicherheit, also die *S u c h t* nach überdurchschnittlicher Bewährung und Bewährung im „nur Äußeren“).

Im Gegensatz zur Psychoanalyse betont Staehelin, der aus der Schule der „Daseinsanalyse“ kommt, diese spezifische Grundverstimmung und den Suchtcharakter der Erkrankung bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Wesentlich ist, daß diesen Patienten zugleich die Fähigkeit fehlt, zu entspannen und zu „entkrampfen“ und „Geborgensein in sich selbst“ zu finden.

Daß im Zusammenhang mit *f u n k t i o n e l l e n* Herz-Kreislaufstörungen durchaus definierte Krankheitsbilder anzutreffen sind, zeigen aufschlußreiche Untersuchungen von Zander und Zöllner (1969), die aus einer von uns betreuten Gruppe von 20 Patienten 8 Patienten mit hyperkinetischem Herzsyndrom allein auf Grund eines Querschnitt- und Längsschnittprofils der Persönlichkeit herausfanden. Bei dieser speziellen Störung waren die aggressiven Potenzen nicht völlig ver-

drängt, sondern bewußtseinsnah geblieben (erkennbar an Widersprüchlichkeiten auf dem aggressiven Bereich). Die daraus entstehenden Ängste sind durch eben diese Widersprüchlichkeiten gekennzeichnet, d. h. die eigene Kraft wird als gefährlich und angstausslösend erlebt und somit vor dem Vollzug der motorischen Aktion gebremst. Faßbar bleiben nur die physischen Korrelate der emotionalen Impulse, z. B. Tachykardie, Hypertonie, gesteigerte Muskeldurchblutung (Lohmöller, Albrecht, Lydtin 1969) und weitere Symptome, die sich insgesamt unter den Begriff einer „Bereitstellung“ subsumieren lassen.

Das Spektrum individueller Reaktionsweisen und ihr Affektgehalt erscheint weit variabler und schwerer zu fassen als die objektivierbaren somatischen Äquivalente. Trotz richtungsweisender Versuche, einzelne genauer umrissene Krankheitsbilder herauszuschälen, ist es bisher nicht möglich, bei den funktionellen kardiovaskulären Störungen, insbesondere bei der labilen Hypertonie, ein klar definiertes Persönlichkeitsprofil oder einen spezifischen Konflikt herauszuarbeiten, wie es beispielsweise bei der Herzanngstneurose als gesichert angenommen wird (Michaelis 1970).

Die Beschreibung funktioneller Störungen im Rahmen des „Herzanangstsyndroms“ (Michaelis 1970) macht vom psychiatrischen Bild her deutlich, daß es sich um ein nosologisch uneinheitliches Krankengut handelt. Zu berücksichtigen ist jedoch, daß der Psychiater wohl überwiegend Krankheitsbilder sieht, die mit der herkömmlichen internistischen Therapie nicht zu bessern sind.

Die dabei beobachteten Kreislaufphänomene kommen sowohl bei der neurotischen Form des Herzanangstsyndroms als auch im Rahmen endogener phasischer Depressionen und bei Temporallappenpilepsien vor. Die beiden letztgenannten Formen sollen hier außer Betracht bleiben (bemerkenswert ist jedoch der relativ geringe prozentuale Anteil der organischen cerebralen Erkrankungen, der im Gegensatz zu den Angaben von Mechelke und Christian (1960) steht). Insgesamt bietet sich auch in der Kreislaufdynamik kein einheitliches Bild (es bestehen Überschneidungen zwischen hypotoner Kreislaufregulationsstörung mit dynamisch labiler Blutdruckregulation (hyperton).

Dem Herzangstsyndrom im Rahmen einer neurotischen Entwicklung liegt offenbar nicht eine bestimmte Persönlichkeitsstruktur, sondern ein aktueller spezifischer Ambivalenzkonflikt (Trennungswunsch-Trennungsangst-Konflikt) zugrunde. In ähnlicher Weise beschreiben Richter und Beckmann (1969) die „Herzneurose“ (ausgeschlossen sind dabei jedoch Patienten mit Blutdruckwerten über 150/90 mmHg). Allerdings kann es unter Umständen erhebliche Schwierigkeiten bereiten, die primäre Persönlichkeitsstruktur von den sekundären Alterationen unter dem Einfluß der Erkrankung d. h. dem Einfluß der Angst zu trennen. Die Manifestation der Beschwerden hängt zeitlich recht exakt mit der auslösenden Situation zusammen.

Ferner besteht hier ein charakteristischer Wechsel von Anfalls- und Intervallgeschehen. Wie bei allen funktionellen Störungen darf jedoch auch hier nicht übersehen werden, daß in der selben Situation ebenso eine andere Symptomatologie auftreten kann oder es überhaupt nicht zu einer Erkrankung kommt. Möglicherweise ist ein Teil der funktionellen Kreislaufstörungen als Depressionsabwehr im Sinne von Völkl und Richter zu deuten. Ganz besonders erwähnenswert ist die Tatsache, daß im Rahmen der Therapie auch hier ein Symptomwandel zwischen körperlicher Symptomatik und depressiven Verstimmungszuständen beobachtet wird.

V. Biochemische Befunde

Im Anschluß an die klinische Symptomatik sei noch eine interessante Fallbeschreibung einer 29jährigen Patientin mit einer Anorexia nervosa genannt (Emrich et al 1971). Bei ihr fand sich als eines der Leitsymptome ein sehr hoher Lactatspiegel. Wie aus der Literatur bekannt ist, können bei Patienten mit angstbetonten Neurosen, besonders unter Belastung, extrem hohe Lactatspiegel auftreten. Umgekehrt lassen sich durch Lactatinfusionen Angstzustände auslösen (Pitts et al 1967, 1969). Unter Lactatinfusion kam es bei der genannten Patientin zu einem starken Anstieg der Herzfrequenz, Hautrötung, Schweißausbruch, Tremor und ausgeprägter Unruhe und Angstgefühl. Ausgehend von der Vorstellung, daß dieses Bild die Symptome eines überhöhten β -adrenergen Antriebs bot, erhielt die Patientin kleinere Dosen eines β -Rezeptorenblockers. Nach einer 3-tägigen entsprechenden Therapie kam es zu einem Abfall des Lactatspiegels, d. h. zu einer biochemisch faßbaren Besserung. Daß dabei Zeichen einer subjektiven Besserung fehlten, ist möglicherweise eine Frage der Dosierung. Das Wesentliche dieser Darstellung ist die Kombination faßbarer pathologischer Veränderungen von Kreislaufgrößen, Stoffwechselparametern und Psychodynamik und die Änderung aller Einzelphänomene durch Beeinflussung eines einzigen Systems, nämlich des β -adrenergen Antriebs. Auch andere therapeutische Erfahrungsberichte sprechen für eine gute Wirksamkeit von Propanolol bei dieser Indikation (Granville-Grossmann und Turner 1966). Sie weisen darauf hin, daß hier vielleicht eine echte „kausale“ Behandlung möglich ist, durch die der circulus vitiosus von Angst, adrenergem Antrieb, Lactatfreisetzung und dadurch induzierter Angst in sinnvoller Weise durchbrochen wird.

In den Überlegungen über die Rolle eines überhöhten β -adrenergen Antriebs in der Entstehung einer Hypertonie richtet sich das Interesse naturgemäß auf den Katecholaminstoffwechsel. Grundlegende Arbeiten sind hier vor allem von Sjoerdsma (1970) und seiner Arbeitsgruppe (Engelmann und Portnoy 1970 a u. b) erschienen, die mit einer hochempfindlichen Doppelisotopenmethode die Serumkatechol-

amine bestimmten. Sie fanden bei Patienten mit essentieller Hypertonie signifikant höhere Serumkatecholaminspiegel als bei Normalpersonen. Von außerordentlichem Interesse erscheint in diesem Zusammenhang, daß ähnliche oder noch höhere Spiegel bei Patienten mit Depressionen — deren Blutdruck und Herzfrequenz normal sind — gefunden wurden.

Weitere Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe über die Katecholaminkinetik an genetischen Hochdruckratten, bei denen noch keine sekundären Hochdruckfolgen vorlagen, ergaben jedoch keinen Anhalt für einen erhöhten turn over oder eine erhöhte Katecholaminfreisetzung in den einzelnen Geweben.

Gray und Beetham (1957) konnten zeigen, daß der Noradrenalin-spiegel im Serum bei Normalpersonen schon bei geringerer Arbeit steigt, während Adrenalin erst bei erschöpfender Arbeit erhöht ist. Bisher sind jedoch keine ausführlichen Vergleichsuntersuchungen bei Patienten mit funktionellen Herzkreislaufstörungen oder essentieller Hypertonie bekannt. Der eindeutige Nachweis, daß in der Entstehung dieser Art der Hypertonie den Katecholaminen eine primäre pathogenetische Rolle zukommt, ist bisher nicht gelungen. Zudem fehlen entsprechende Untersuchungen bei Patienten mit labiler, nicht fixierter Hypertonie.

VI. Eigene Untersuchungen zur Therapie

(Die Ergebnisse wurden teilweise auf dem Kongreß der deutschen Gesellschaft für innere Medizin 1971 vorgetragen).

A) Einleitung

Als Ausgangspunkt legten wir unseren Untersuchungen folgende Definition der labilen Hypertonie zugrunde: Systolische Werte des Blutdrucks über 140 mmHg oder diastolische Werte über 90 mmHg mit einer Mindestabweichung von 10 mmHg nach oben bei mehrmaligen Kontrolluntersuchungen. Als Maß für die Labilität wählten wir die „Schwankungsbreite“ des systolischen und diastolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz, d. h. die maximale Differenz bei mindestens 3 Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten (innerhalb einer Beobachtungsperiode).

Bei der Planung der Untersuchungen gingen wir von der Überlegung aus, daß manchen Formen der Hypertonie, besonders der labilen juvenilen Hypertonie, ein erhöhter β -adrenerger Antrieb zugrunde liegen könnte. Für die Therapie ergibt sich hieraus die Möglichkeit zu einem gezielten kausalen Eingreifen durch den Einsatz von β -Rezeptorenblockern. Die Wirksamkeit dieser Substanzen in der Behandlung der Hypertonie wird bisher nicht einheitlich beurteilt, wenn man alle Formen des Hochdrucks zusammenfaßt. Auch der Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig geklärt. Unter anderem haben die bisher in der Hypertoniebehandlung verwendeten β -Rezeptorenblocker meist auch eine unspezifische membranstabilisierende (lokalanästhetische) Wirkungskomponente. Dieser könnte zumindest teilweise der protrahierte Eintritt der vollen blutdrucksenkenden Wirkung (nach Tagen bis Wochen) zugeschrieben werden. Darüberhinaus ist nicht klar, ob es sich um primär periphere Mechanismen handelt oder ob auch ein zentralnervöser Effekt bzw. eine kombinierte Wirkung vorliegt. Nach dem jetzigen Stand der Kenntnisse auf diesem Gebiet ist eine genaue Differenzierung noch nicht möglich. Deshalb erschien es uns von Interesse, die Wirksamkeit eines sog. „reinen“ Blockers zu prüfen, der praktisch keine unspezifische Membranwirkung, dagegen aber eine geringe β -adrenerge Eigenwir-

kung besitzt (Saameli 1967 a, b) sog. *intrinsic adrenerge Wirkung*, die allerdings die eigentliche therapeutische Wirkung nicht überspielen, sondern eher vermindern würde. Wir verwendeten bei unseren Untersuchungen Pindolol (Visken®). Die Untersuchungen waren in Form einer Doppelblindstudie angelegt. Durch Einschaltung dosierter Belastungsprüfungen sollte der β -adrenerge Hemmeffekt objektiviert und die Möglichkeit einer Behandlung des Hochdrucks mit einer Standarddosierung geprüft werden.

B) Methodik

Die Auswahl der Patienten erfolgte auf Grund mehrerer ambulanter Blutdruckkontrollen. Dabei handelte es sich anfangs häufig um Zufallsbefunde, die dann zu weiterer Diagnostik führten. Erst nach Abschluß dieser Maßnahmen, die von dem erstbehandelnden Arzt in unserer Ambulanz veranlaßt und überwacht wurden, faßten wir die Patienten in einer speziellen Sprechstunde zusammen. Dieses Vorgehen führte zu einer mehr oder weniger zufälligen Auswahl der Patienten und verhinderte weitgehend eine spezifische Selektion. Patienten mit eindeutigen Zeichen einer Nierenkrankheit, mit abnormen Elektrolytwerten, mit Anhaltspunkten für eine Schilddrüsenüberfunktion, mit Augenfundus- und/oder EKG-veränderungen waren ausgeschlossen.

Zur Auswertung gelangen die Ergebnisse von 28 Patienten (24 Männer, 4 Frauen), mit einem Durchschnittsalter von $33 \pm 8,4$ Jahren. Zunächst wurden in einer mindestens 2-wöchigen Kontrollperiode ohne jegliche Medikation mehrmals Blutdruck und Herzfrequenz nach jeweils 5 min. Liegen, Sitzen und Stehen gemessen. Danach erhielten die Patienten je 4 Wochen Placebo oder Prüfsubstanz in randomisierter Reihenfolge. Die Dosierung betrug $3 \times 2,5$ mg Pindolol/die. In der gesamten Beobachtungszeit von 8 Wochen wurden in wöchentlichen Abständen Blutdruck und Pulsfrequenz wie in der Vorperiode nach 5 min. Liegen, Sitzen und Stehen, unabhängig vom Zeitpunkt der Tabletten-einnahme, jedoch zu jeweils gleichen Tageszeit kontrolliert. Die 14-tägige Vorperiode und die 4 Wochen dauernden Behandlungsperioden wurden mit der jeweils gleichen Ergometerbelastung im Liegen abgeschlossen. Während einer steady-state Belastung von 1 Watt/kg für

Männer bzw. 1/2 Watt/kg für Frauen wurde unter EKG-Kontrolle der Blutdruck halbautomatisch durch synchrone Registrierung der Korotkoff-Geräusche mit dem Manschettendruck bestimmt. Gleichzeitig mit der Überwachung der Kreislaufparameter wurde der Verlauf der subjektiven Beschwerden kontrolliert. Zur statistischen Auswertung diente der gepaarte t-Test nach Student. Als Signifikanzgrenzen wurden Irrtumswahrscheinlichkeiten von 5% (= signifikant) bzw. 1% (= hochsignifikant) angenommen.

C) Ergebnisse

1. Haemodynamik

Einen Überblick über die Mittelwerte des systolischen und diastolischen Blutdruckes und der Pulsfrequenz im Liegen, Sitzen und Stehen, aufgegliedert nach der Reihenfolge der Placebo- und Pindololperioden innerhalb der 10-wöchigen Prüfzeit, zeigen Abb. 6 u. 7. Die Patienten der Gruppe I (Abb. 6) erhielten zunächst Placebo und anschließend die Prüfsubstanz. In dieser Gruppe zeigte sich bereits in der Vor- und Placeboperiode eine Senkung des systolischen Druckes, die im Liegen am deutlichsten und beim Stehversuch am geringsten ausgeprägt ist. Der sich hier andeutende Placeboeffekt erreicht bei statistischer Analyse jedoch nicht die Signifikanzgrenze (Vergleich der Werte der 4. Versuchswoche mit den Werten am Ende der Vorperiode). Der Vergleich der Pindolol- mit den Leerperioden ergibt eine stärkere Abnahme des systolischen und diastolischen Druckes sowie der Herzfrequenz als der Vergleich mit den entsprechenden Placeboperioden.

In der Patientengruppe II (Abb. 7) zeigte sich, daß in der auf die Substanzperiode folgenden Placeboperiode die Blutdruckwerte zwar wieder zur Ausgangslage tendieren, sie jedoch nicht voll erreichen. Möglicherweise handelt es sich hier um einen „Carry-over-Effekt“.

Hier gilt in gleicher Weise, daß unter Pindolol im Vergleich zur Leerperiode eine stärkere Blutdrucksenkung zu beobachten ist als im Vergleich zu Placebo. Bei einer getrennten statistischen Analyse der

Gruppe I und II ergibt der Vergleich der jeweils zu Ende der Behandlungsperioden gemessenen Werte des systolischen und diastolischen Druckes sowie der Herzfrequenz signifikante Unterschiede zwischen der Periode unter Pindolol und der Placeboperiode (sowie unter Pindolol gegenüber der Leerperiode). Faßt man alle Patienten zusammen und vergleicht die am Ende der Behandlungsperioden gemessenen Werte, ergibt sich als erstes entscheidendes Resultat unter Pindolol im Vergleich zu Placebo eine signifikante Abnahme des systolischen und diastolischen Druckes sowie des Mitteldruckes (Abb. 8) und der Herzfrequenz im Liegen, Sitzen und Stehen. Das bedeutet, daß der Prüfsubstanz bereits in dieser Dosierung eine eindeutige Wirksamkeit auf Blutdruck und Pulsfrequenz im Sinne einer Senkung beider Parameter zugesprochen werden kann. Die genauen Daten der Signifikanzberechnung sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Für die *L a b i l i t ä t*, also das Ausmaß der Blutdruckschwankungen, läßt sich kein so eindeutiges Ergebnis gewinnen (Abb. 9). Es zeigt sich unter β -Rezeptorenblockade gegenüber Placebo eine Tendenz zur Stabilisierung des Blutdruckes mit einzelnen signifikanten Änderungen, die hauptsächlich den systolischen Blutdruck betreffen. Eine statistische Sicherung aller Parameter entsprechend der antihypertensiven und frequenzsenkenden Wirkung ist jedoch nicht möglich (Tab. 2, 3, 4). Ein Placeboeffekt findet sich hier nicht einmal andeutungsweise.

Abb. 10 umfaßt die Werte für Herzfrequenz, systolischen und diastolischen Druck in Ruhe vor Belastung und unter der *E r g o m e t e r b e l a s t u n g* für alle Patienten unter Placebo und unter der Prüfsubstanz zusammen. Die Mittelwerte des systolischen Blutdruckes und der Blutdruckamplitude in Ruhe und bei Belastung sind unter der Prüfsubstanz niedriger als unter Placebo, der diastolische Druck bei Belastung liegt im Mittel signifikant höher. Bei Aufgliederung des Gesamtkollektivs entsprechend Abb. 6 u. 7 in Gruppe I und II kommt man zu gleichsinnigen Ergebnissen. — Besonders auffallend unter diesen Werten ist einmal das Ausmaß der Frequenzsenkung unter Belastung und zum anderen die deutliche Zunahme des mittleren diastolischen Belastungsblutdruckes unter β -Rezeptorenblockade.

Einen Teil unserer Patienten, die die oben genannten Untersuchungen

durchlaufen haben, beobachten wir zur Zeit entweder ohne Therapie oder mit gleichen oder höheren Dosierungen derselben Substanz weiter. Wir fanden dabei eine dosisabhängige Zunahme der antihypertensiven Wirkung und der Besserung der subjektiven Beschwerden. In Auslaßversuchen traten bei der Mehrzahl der Patienten nach einer bis mehreren Wochen erneut hypertone Blutdruckwerte auf. Insgesamt ist der Beobachtungszeitraum jedoch noch zu kurz, um weitere Schlüsse zu ziehen.

2. Klinische Symptomatologie

Im klinischen Bild überwiegen unter den subjektiven Beschwerden Herzsensationen, rasche körperliche Ermüdbarkeit, Schwächegefühl, Konzentrationsschwäche, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl. Selten werden Schweißneigung, Hitzegefühl und Schlafstörungen angegeben. Nur ganz vereinzelt klagten die Patienten über Tremor, Augenflimmern, Globusgefühl, Ohrensausen oder Obstipation. Von 28 Patienten waren 5 völlig beschwerdefrei. Eine Übersicht über alle Patienten ist in Tab. 5 wiedergegeben. Eine subjektive Besserung im Verlauf der Behandlung war bei etwa der Hälfte der Patienten zu verzeichnen, die überhaupt über Beschwerden klagten. Davon entfielen rund 25% auf eine Besserung unter Placebo.

3. Nebenwirkungen

Zu einer Unterbrechung der Untersuchungen (im Rahmen der abgeschlossenen Studie) wegen Nebenwirkungen waren wir in keinem Fall gezwungen. 4 Patienten gaben während der Medikation vorübergehend Ein- oder Durchschlafstörungen, 2 Patienten Diarrhoen an. Unbestimmte Oberbauchbeschwerden traten je einmal unter Placebo und Substanz auf. Bei Fortsetzung der Behandlung mit einer höheren Dosis erreichten die Schlafstörungen und/oder „innere Unruhe“ teilweise ein Ausmaß, das zum Absetzen der Substanz zwang. Andere zusätzliche organbezogene Nebenwirkungen traten bei den entsprechenden Dosierungen nicht auf.

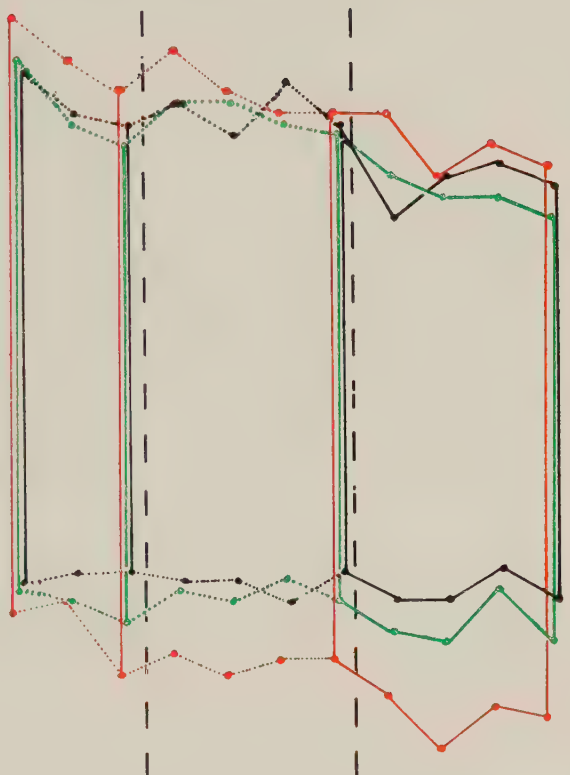
Richtungsgebundene Veränderungen der untersuchten Laborwerte waren nicht zu beobachten (Hämoglobin, Leucocyten, Blutzucker,

Gr. I

$\overline{RR}$
(mm Hg)

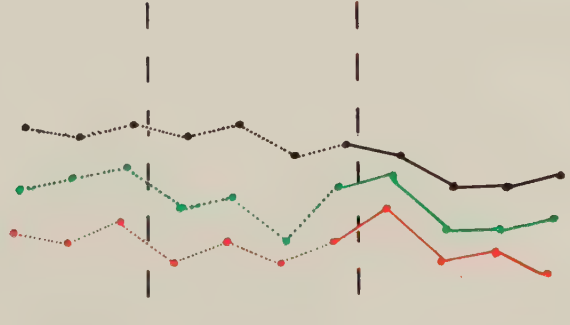
(I) (II) (III)

150
140
130
120
110
100
90
80



$\overline{Puls}$
(S/min)

90
80
70



— Liegen — Sitzen — Stehen

Abb. 6 und 7

Mittelwerte des systolischen und diastolischen Druckes sowie der Pulsfrequenz in der Leerperiode (I) unter Placebo (II) und Pindolol (III) getrennt nach der Reihenfolge von Placebo und Pindolol. Abb. 6 Patientengruppe I: Reihenfolge (I)-(II)-(III). Abb. 7 Patientengruppe II: Reihenfolge (I)-(III)-(II). Einzelheiten im Text.

Gr. II

$\frac{RR}{(mmHg)}$

160
150
140
130
120
110
100
90

(I)

(III)

(II)

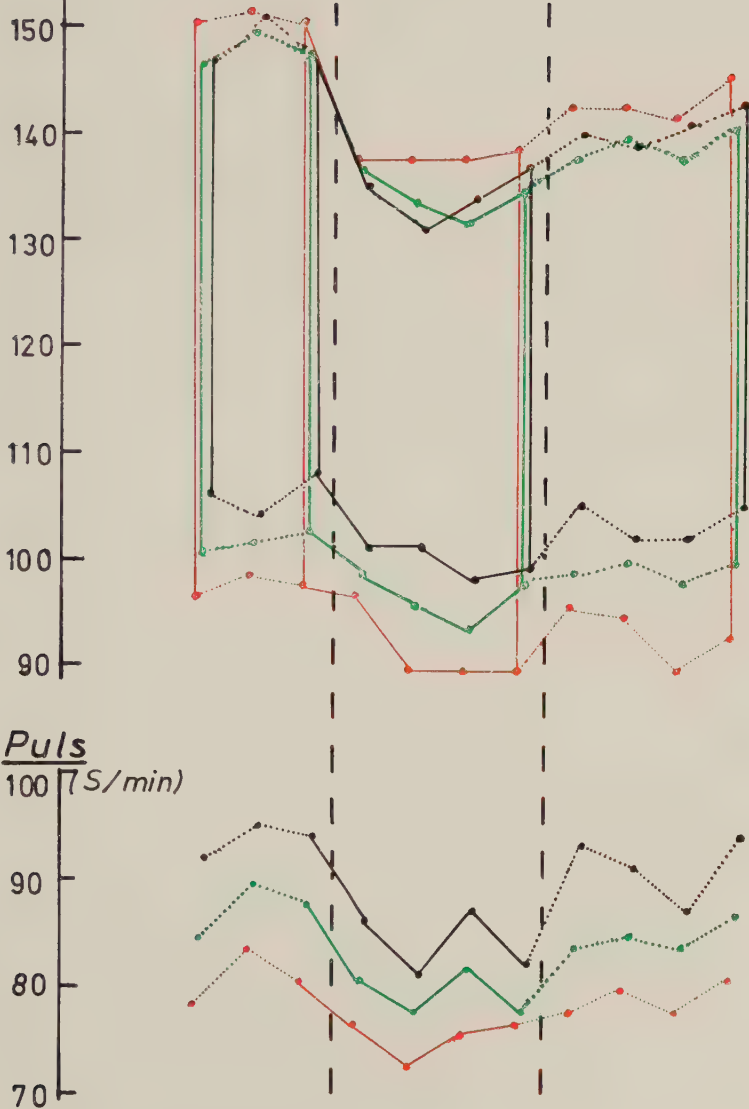
$\frac{Puls}{(S/min)}$

100
90
80
70

— Liegen

— Sitzen

— Stehen



Mitteldruck



Abb. 8

Mittelwerte des arteriellen Mitteldruckes in der Leerperiode (I), unter Placebo (II) und Pindolol (III), zusammengefaßt für alle Patienten (unabhängig von der Reihenfolge Placebo-Pindolol).

<i>Plac. vs. Med.</i>		$\bar{\Delta}$	<i>t</i>	<i>p</i> <
<i>RRsyst</i>	<i>Li</i>	-5,36	1,913	0,05
	<i>Si</i>	-6,79	3,49	0,001
	<i>St</i>	-6,26	2,53	0,01
<i>RRdiast</i>	<i>Li</i>	-4,47	1,855	0,05
	<i>Si</i>	-3,22	1,783	0,05
	<i>St</i>	-3,93	2,003	0,05
<i>HF</i>	<i>Li</i>	-4,97	2,998	0,005
	<i>Si</i>	-5,79	2,746	0,01
	<i>St</i>	-6,86	2,645	0,01

Tab. 1

Mittelwerte der Abnahme Δ des systolischen und diastolischen Blutdruckes (RRs, RRd) und der Herzfrequenz (HF) jeweils im Liegen (Li), Sitzen (Si) und Stehen (St). t-Werte und zugehörige P-Werte ($p < 0,05$ = signifikant, $p < 0,01$ = hochsignifikant).

Patienten	a	b	b	a	a	a	b	b	a	a	b	a	b	b	a	a	b	a	a	b	b	a
	1	2	3	4	6	7	8	9	10	11	12	13	16 _x	17	18	19 _{xx}	20	21	22	25	28	29
Kopfschmerz	+	+	+			+		+	+	+		+		+					+		+	
Ermüdbarkeit, körperl. u. konz. Schwäche		+			+			+	+	+	+	+	+	+	+		+			+	+	
Schlafstörung	+			+									+			+						
Schwindel	+	+	+		+	+				+		+			+						+	
Schweiß (Hitzegefühl)	+															+			+	H		+
Tremor						+																
Herzsensationen							+	+				+	+		+		+	+	+	+	+	+
Opstipation				+																		+
Ohrrensausen			+																			
subjektive Besserung			+	+		+		+	+	+	+	+						+		+	+	+

Patienten: 5, 14, 15, 24, 26 Beschwerdefrei

x Augenflimmern

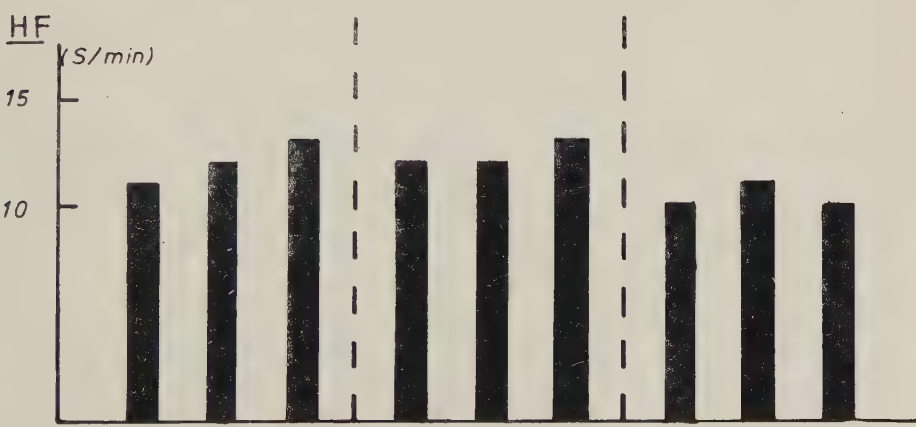
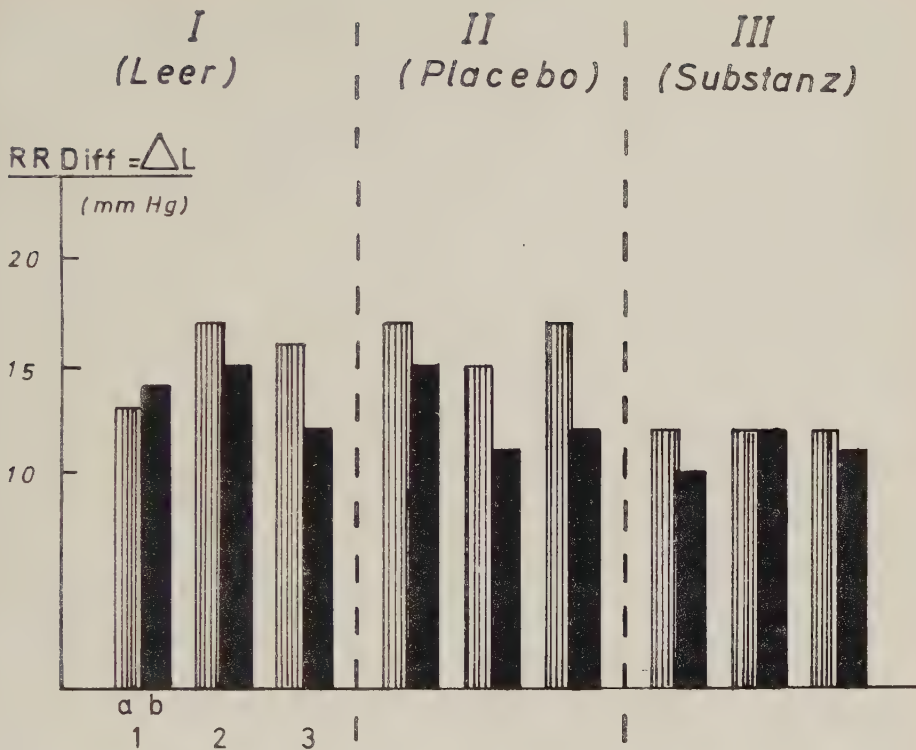
xx Globusgefühl

a = LB - 46 in der 1. Behandlungsperiode

b = LB - 46 in der 2. Behandlungsperiode

Tab. 5

Subjektive Beschwerden (aufgegliedert nach individueller Symptomatik). Bei subjektiver Besserung: P = Placebo).



1 = Liegen
2 = Sitzen
3 = Stehen

▨ a = Systol.
■ b = Diastol.

Abb. 9

Mittelwerte der Labilität ΔL (entsprechend der Definition für Tab. 2—4) von systolischem und diastolischem Blutdruck und der Herzfrequenz (HF) in der Leerperiode sowie unter Placebo und Substanz zusammengefaßt für alle Patienten.

Signifikanz der Labilität

		$\Delta L_1 - \Delta L_2$	t	P
RR_s	<i>Li</i>	+ 4	1,31	<i>n S</i>
	<i>Si</i>	- 2	0,96	<i>n S</i>
	<i>St</i>	+ 1	0,565	<i>n S</i>
RR_d	<i>Li</i>	+ 1	0,383	<i>n S</i>
	<i>Si</i>	- 4	1,59	<i>n S</i>
	<i>St</i>	0	0,107	<i>n S</i>
HF	<i>Li</i>	+ 1	0,444	<i>n S</i>
	<i>Si</i>	0	0,161	<i>n S</i>
	<i>St</i>	0	0,202	<i>n S</i>

1 = Leer

3 = Substanz

2 = Placebo

Tab. 2, 3, 4

Labilität = ΔL = maximale Änderung jeweils des systolischen oder diastolischen Blutdruckes und der Herzfrequenz (unabhängig voneinander) innerhalb einer Beobachtungsperiode.

ΔL_1 = Labilität in der Leerperiode

ΔL_2 = Labilität unter Placebo

ΔL_3 = Labilität unter Pindolol

Änderung der Labilität $\Delta L_1 - \Delta L_2$ bzw. $\Delta L_1 - \Delta L_3$ bzw. $\Delta L_2 - \Delta L_3$ mit zugehörigen t - und p -Werten. Signifikanzgrenzen entsprechend Abb. 1.

		$\Delta L_1 - \Delta L_3$	t	P
RR_s	<i>Li</i>	-1	0,779	<i>nS</i>
	<i>Si</i>	-5	2,23	<0,05
	<i>St</i>	-4	1,85	<0,05
RR_d	<i>Li</i>	-4	1,87	<0,05
	<i>Si</i>	-3	1,03	<i>nS</i>
	<i>St</i>	-1	0,744	<i>nS</i>
HF	<i>Li</i>	-1	1,22	<i>nS</i>
	<i>Si</i>	-1	0,56	<i>nS</i>
	<i>St</i>	-3	1,21	<i>nS</i>

		$\Delta L_2 - \Delta L_3$	t	P
RR_s	<i>Li</i>	-5	2,12	$< 0,05$
	<i>Si</i>	-3	1,48	nS
	<i>St</i>	-5	2,43	$< 0,02$
RR_d	<i>Li</i>	-5	2,66	$< 0,01$
	<i>Si</i>	+1	0,542	nS
	<i>St</i>	-1	0,547	nS
HF	<i>Li</i>	-2	1,58	nS
	<i>Si</i>	-1	1,24	nS
	<i>St</i>	-3	1,78	$< 0,05$

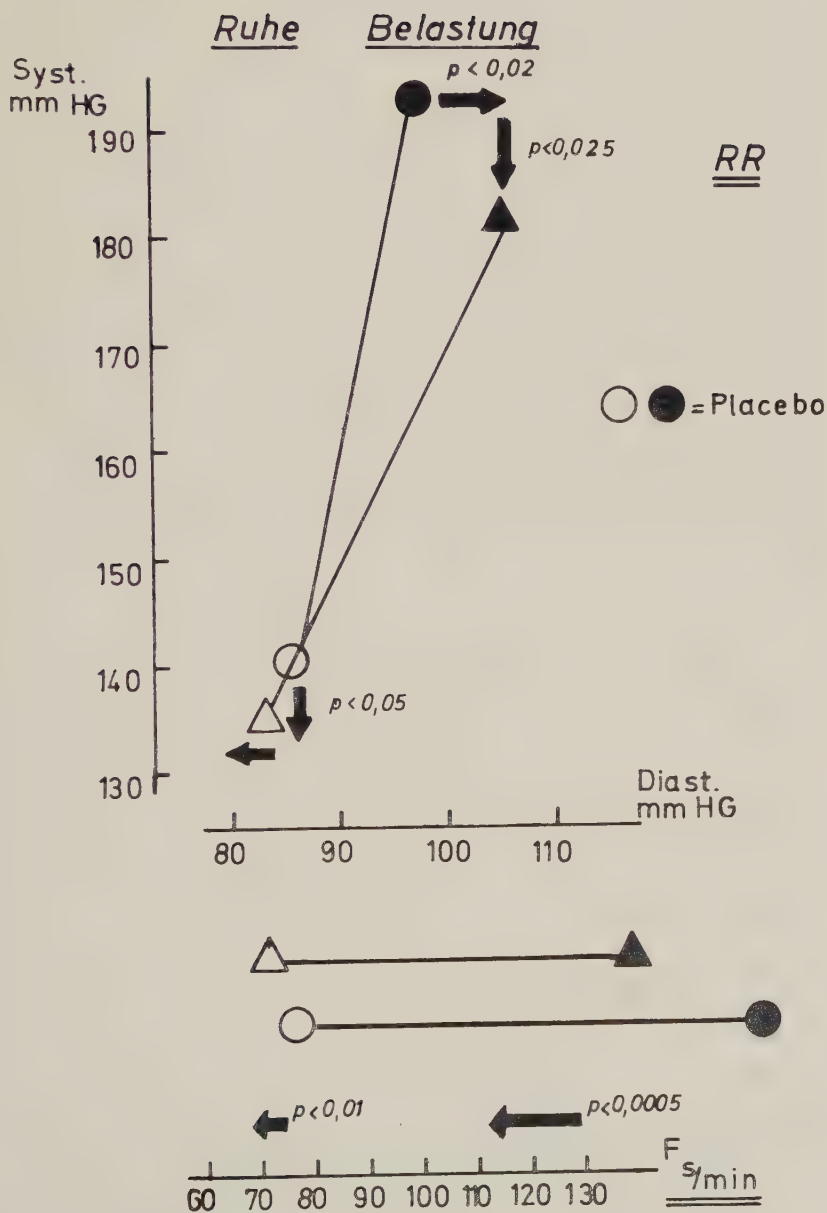


Abb. 10

Wirkung von Pindolol auf Blutdruck und Puls in Ruhe und bei Belastung am Fahrradergometer. Vergleich der Mittelwerte aller Patienten unter Placebo (O, ●) mit den Mittelwerten unter Pindolol (Δ , $\blacktriangle$). Offene Figuren = unter Ruhe, dunkle Flächen = bei Belastung. Signifikanzgrenzen entsprechend den in Tab. 1 angegebenen Werten.

Urin, Transaminasen, Bilirubin, alk. Phosphatase, Harnstoff-N, Kreatinin).

D) Diskussion

1. Nachweis der Wirksamkeit eines β -Rezeptorenblockers

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß eine objektive Prüfung der Wirksamkeit von β -Rezeptorenblockern (wie auch anderen Medikamenten) bei der labilen Hypertonie einen Doppelblindansatz und die Einbeziehung von Placeboperioden voraussetzt. Selbstverständlich ist der Begriff des Doppelblindversuchs bei Substanzen mit eindeutig herzfrequenzsenkender Wirkung problematisch. Andererseits ist die Beeinflussung der Ruhefrequenz durch Blocker vom Typ des Pindolol ohne unspezifische Membranwirkung und mit geringer adrenerger Eigenwirkung keineswegs eindeutig. Die für diese Substanzgruppe notwendige individuelle Dosierung im Rahmen einer Doppelblindstudie ist nicht möglich, wenn der Versuchsansatz nicht zu kompliziert werden soll.

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß es nicht nur durch Blocker mit unspezifischer Membranwirkung wie Propanolol und Alprenolol, sondern auch durch davon freie β -Rezeptorenblocker gelingt, den Blutdruck sowohl zu senken und wahrscheinlich auch zu stabilisieren.

Abb. 11 zeigt, daß im Einzelfall die Gabe von 3 x 2,5 mg Pindolol zu ausgezeichneten objektiven Ergebnissen führte. Die im Gesamtkollektiv zwar statistisch signifikante, jedoch verhältnismäßig geringe Abnahme von Blutdruck und Herzfrequenz ist wahrscheinlich dadurch bedingt, daß die gewählte Standarddosis nach unseren Erfahrungen im unteren therapeutischen Bereich von Pindolol liegt. Auch die nur mäßige Beeinflussung der Blutdrucklabilität könnte auf die sehr niedrige Dosierung zurückzuführen sein. Das gleiche gilt für die relativ geringgradige Beeinflussung der subjektiven Beschwerden. Andererseits handelt es sich ja gerade bei diesem Krankheitsbild um eine ausgesprochene Labilität nicht nur der Kreislaufparameter, sondern auch der Befindlichkeit und damit um ein insgesamt sehr wechselhaftes Bild.

Frohlich et al (1970) berichten über ähnliche Ergebnisse bei einem Kollektiv von Patienten, die gezielt auf Grund der klinischen Symptomatik ausgewählt wurden und zusätzlich Blutdruckwerte über 140/90 aufwiesen, ohne daß Anhaltspunkte für eine echte Herzerkrankung vorlagen. ("Clinical evidence included history of cardiac symptoms and persistent hypertension above 140/90 in the absence of other evidence of cardiac disease"). Auf Grund dieser Auswahlkriterien ergab sich die richtige Voraussage eines Therapieerfolges mit β -Rezeptorenblockern bei 19 von 20 Patienten, also bei 95%. Hier handelt es sich nicht um essentielle Hypertonien im engeren Sinne, sondern um ein funktionelles Beschwerdebild, wie es auch von anderen Autoren in Zusammenhang mit labilen Hypertonien beschrieben wird und etwa unserem eigenen Patientengut entspricht.

2. Zum Wirkungsmechanismus von β -Rezeptorenblockern

Auf Grund der aus der Literatur bekannten Untersuchungen und auf Grund unserer eigenen bisherigen Erfahrungen mit Propanolol dürfte die blutdrucksenkende Wirkung — zumindest teilweise — durch eine Verminderung des β -adrenergen Antriebs am Herzen mit konsekutiver Abnahme des Herzminutenvolumens in Ruhe und vor allem bei Belastung zu suchen sein; Lydtin et al (1970, 1971), Frohlich et al (1970), Prichard et al (1969), Gebhard et al (1967), Ulrych et al (1968). Der antihypertensive Effekt wird fast ausschließlich durch eine eng mit der Frequenzsenkung korrelierte *Verminderung des Herzminutenvolumens* erklärt. Demnach ist Propanolol als Monotherapie überwiegend bei den Formen der Hypertonie geeignet, die mit einem hohen Herzminutenvolumen einhergehen. Entsprechende Untersuchungen wurden auch mit β -Rezeptorenblockern mit einem differnten Wirkungsspektrum durchgeführt und brachten gleichsinnige Ergebnisse; Tibblin und Ablad (1969), Gilfrich et al (1968), Lubawski und Wale (1969), Hill und Turner (1969), Frick et al (1970), Gindicelli et al (1969), Prichard et al (1969).

Über das Verhalten des *peripheren Widerstandes* sind die Angaben in der Literatur unterschiedlich. So berichten Gebhardt et al (1967), daß es an gesunden jugendlichen Probanden unter β -Rezeptorenblockade mit Propanolol bei praktisch unverändertem arteriellen Mitteldruck zu einem signifikanten Anstieg des peripheren Widerstands auf deutlich überhöhte Werte kommt. Gleichsinnige Veränderungen fanden sich bei Patienten mit deutlich erhöhtem Herzminuten-

Pindolol

Placebo

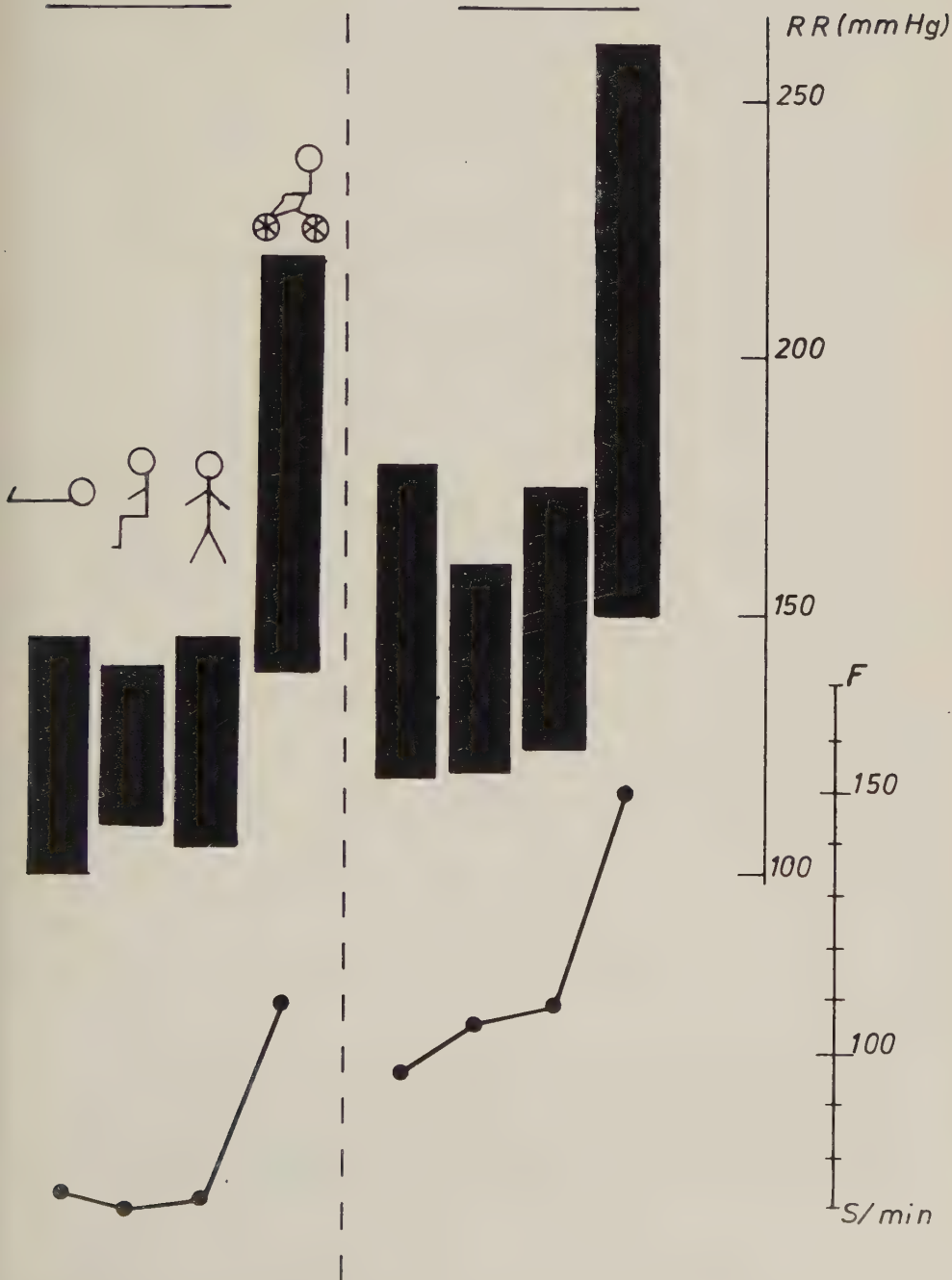


Abb. 11

Einzelbeispiel des Blutdrucks und der Pulsfrequenz am Ende der Behandlungszeit bzw. nach Absetzen von Pindolol.

Die obere resp. untere Begrenzung der Säulen gibt den systolischen resp. diastolischen Blutdruck wieder. Die Figuren bezeichnen die Messung beim Liegen, Sitzen, Stehen und unter Ergometerbelastung.

volumen bei hypertoner Kreislaufregulation: Unter einer Senkung und Stabilisierung des Blutdrucks war dosisabhängig auch eine Zunahme des peripheren Widerstands zu beobachten. Im Gegensatz dazu normalisierte sich bei anderen Patienten, bei denen kein Minutenvolumen-hochdruck vorlag (bei 1 Patienten war der Blutdruck normal), ein anfänglich stark erhöhter peripherer Widerstand.

Die Mehrzahl der Angaben in der Literatur stimmen darin überein, daß es unter β -Rezeptorenblockade zu einem Anstieg des peripheren Widerstandes kommt; Lydtin et al (1970), Frohlich et al (1968).

Bei chronischer Gabe von β -Rezeptorenblockern beschreiben manche Untersucher eine Zunahme des zentralen Venendrucks; Gebhardt et al (1967), Molzahn et al (1971). Die akute Wirkung von Pindolol bei einmaliger Gabe besteht in einer Senkung der Herzfrequenz ohne Effekt auf periphere Arterien und Venen oder andere Kreislaufparameter; Duffour (1970).

Der protrahierte Eintritt der vollen blutdrucksenkenden Wirkung und das Überdauern der Wirkung in das therapiefreie Intervall legen die Vermutung nahe, daß noch mit anderen Mechanismen zu rechnen ist. Nach neueren Arbeiten bestehen Hinweise, daß β -Rezeptorenblocker auch einen direkten zentralnervösen Angriffspunkt haben, Vaughan Williams (1967), Laverty et al (1968), sodaß sowohl ein peripherer als auch ein primär zentraler Wirkungsmechanismus oder eine Kombination mehrerer Komponenten denkbar wäre. Wieweit es unter Gabe von β -Rezeptorenblockern zu einer Verminderung des zentralen sympathischen Erregungsniveaus kommt, läßt sich bisher nicht sicher beurteilen.

Zur Frage einer Readaptation („Resetting“) der Barorezeptoren, Schmitt et al (1968) liegen bisher ebenfalls nur unvollständige Befunde vor.

Besondere Bedeutung kommt in diesem Zusammenhang der Differenzierung von β -Rezeptorenblockern mit unterschiedlichem Wirkungsspektrum zu (Gryglewski 1970), vor allem der Abgrenzung von β -Blockern mit einer intrinsic adrenergen Wirkung. Die

meist vorübergehenden, zu Beginn der Behandlung auftretenden Schlafstörungen könnten mit dieser adrenergen Eigenwirkung in Zusammenhang stehen, da sie nicht nur bei Pindolol, sondern auch bei anderen Blockern mit entsprechendem Wirkungsspektrum beobachtet wurden. Da diese Schlafstörungen bei Erhöhung der Dosis teilweise ein Ausmaß erreichten, das zum Absetzen der Substanz zwang und gleichzeitig die Patienten über eine extreme Unruhe klagten (die teilweise über die vor der Behandlung bestehenden Beschwerden hinausging!), könnte dies als ein indirekter Hinweis auf eine Erhöhung des zentralen Sympathikotonus oder eine zusätzliche Katecholaminstimulation gedeutet werden; (siehe „Nebenwirkungen“).

Die subjektive Besserung bei ausreichender Dosierung tritt klinisch so rasch auf (innerhalb von wenigen Tagen), daß sie am ehesten als eine Blockade der „Wahrnehmung“ am Erfolgsorgan gedeutet werden kann. Im psychosomatischen Bereich würde dies bedeuten, daß eine persistierende Bereitstellung unterbrochen wird. Durch den Wegfall des Krankheitsgefühls kommt es nicht nur zur unmittelbaren subjektiven Besserung, sondern auch zum Durchbrechen des *circulus vitiosus*, der die entsprechende Kreislaufeinstellung vor der Therapie unterhalten hatte. Unter der Annahme, daß β -Rezeptorenblocker wie auch eine ganze Reihe anderer antihypertensiver Medikamente nicht nur einen peripheren, sondern auch einen zentralen Angriffspunkt haben, ist außerdem die Möglichkeit einer langzeitigen Besserung durch eine zusätzliche zentrale Wirkung denkbar (s. oben).

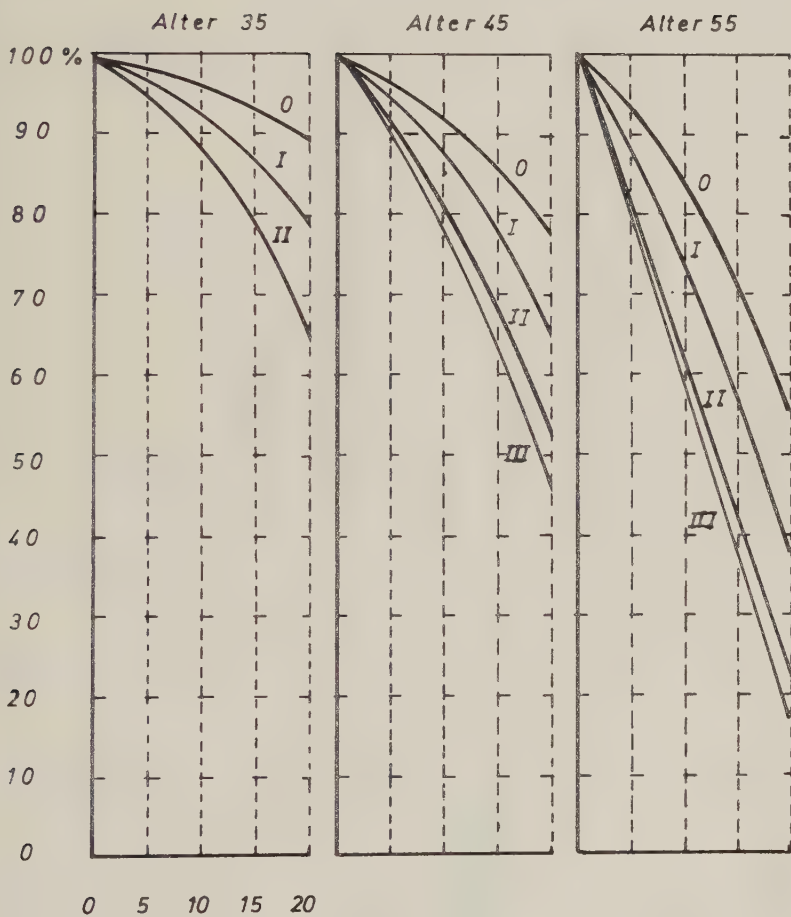
In diesem Zusammenhang ist besonders die weitere Untersuchung der Katecholaminkinetik unter β -Rezeptorenblockade von Bedeutung, insbesondere auch der Nachweis der Serumcatecholamine zusätzlich zur Bestimmung der renalen Katecholaminausscheidung (siehe auch Ackenheim et al 1970), die wir bisher in unserem Labor durchführten.

E) Folgerungen für die Therapie

Voraussetzung für jede medikamentöse Behandlung der labilen Hypertonie — das gilt auch für β -Rezeptorenblocker — ist die Antwort auf die Frage, ob dieser Störung ein echter Krankheitswert zukommt.

Lebenserwartung

(in % der Überlebenden)



Beobachtungszeit (Jahre)

0 = Standardrisiko

I = 140/90

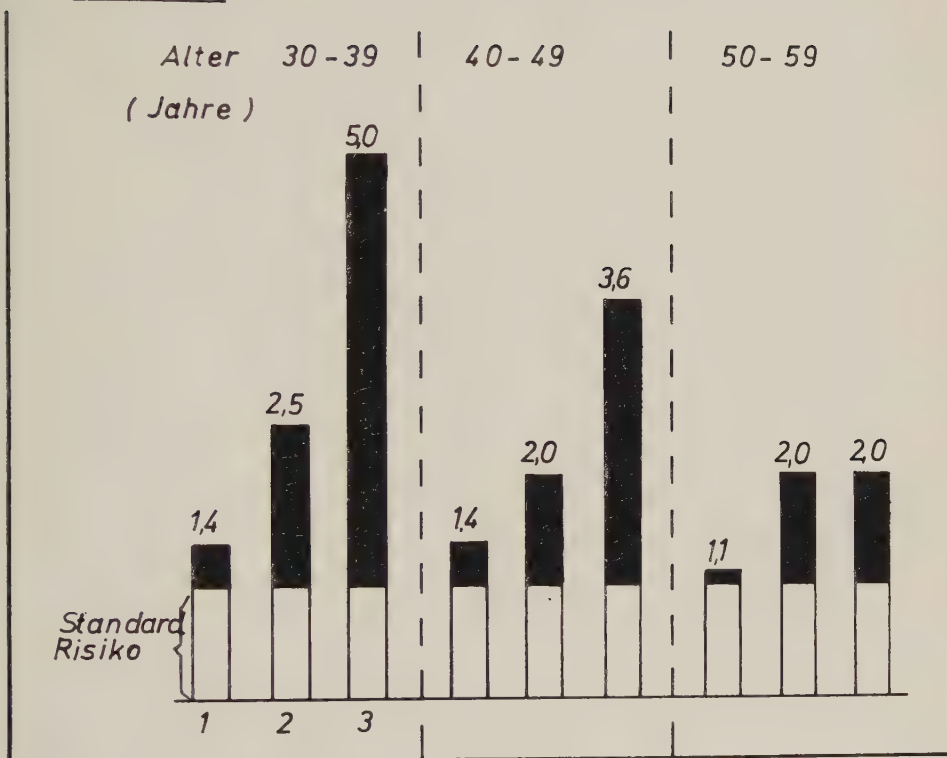
II = 150/100

III = 160/100

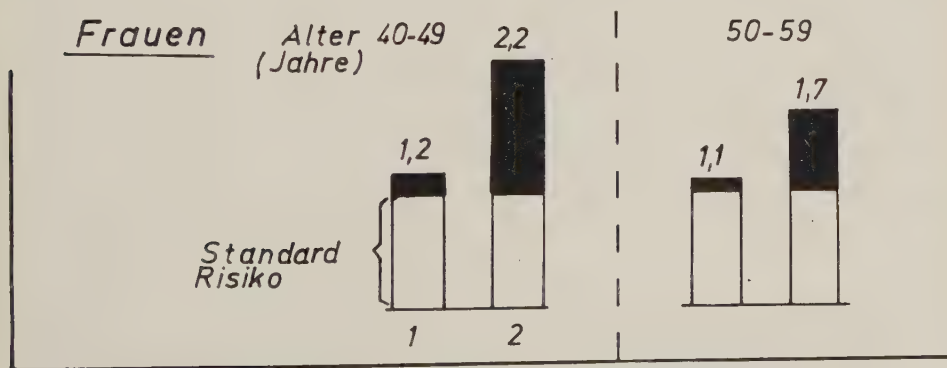
Abb. 12

(nach Metropolitan Life Insurance Company). Prognose und Lebenserwartung (% der Überlebenden unter den Versicherten) in Abhängigkeit von der Höhe des Blutdrucks und dem Alter (bei Aufnahme in die Versicherung). Beginn der Beobachtungszeit bei Aufnahme in die Versicherung; keine Differenzierung nach Todesursachen.

Männer



Frauen



1 = 130/90

2 = 140/95

3 = 150/100

Abb. 13

(nach Metropolitan Life Insurance Company). Prognose und relative Mortalität über 20 Jahre in Abhängigkeit vom Blutdruck und Alter (bei Aufnahme in die Versicherung), getrennt nach Männern und Frauen.

Die subjektiven Beschwerden sind meist so ausgeprägt, daß sie für den Patienten zum Anlaß werden, einen Arzt aufzusuchen. Dies scheint unter der Definition von Kranksein, wie sie oben gegeben wurde, eine echte Indikation zur Therapie — in welcher Form auch immer. Die medikamentöse Therapie muß sich zunächst am Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei Hypertonie orientieren. Gesichert ist, daß bei diastolischen Blutdruckwerten über 110 mmHg mit einer erhöhten Rate an sekundären kardiovaskulären Komplikationen zu rechnen ist, die zu einer Verkürzung der Lebensdauer führen. Umgekehrt kann auch als gesichert angenommen werden, daß eine rechtzeitige und ausreichende Therapie das Mortalitätsrisiko vermindert.

Dem steht gegenüber, daß bereits bei Blutdruckwerten über 140/95 im Rahmen von Versicherungsstatistiken eine signifikante Verkürzung der Lebensdauer zu beobachten ist (Abb. 12 u. 13). Dabei wurde jedoch keine Aufgliederung nach Todesursachen vorgenommen. Es läßt sich deshalb nicht entscheiden, ob ein kausaler Zusammenhang oder nur eine zufällige Koinzidenz mit dem Blutdruckverhalten vorliegt. Jedoch erscheint unter diesen Gesichtspunkten eine Behandlung auch der benignen Hypertonien einschließlich der labilen Hypertonie angemessen, wenn es sich — wie bei den β -Rezeptorenblockern — um eine Therapie handelt, die selbst kein nennenswertes Risiko mit sich bringt (sofern die Indikation richtig gestellt ist).

Weitere entscheidende Kriterien sind vor allem von Langzeitbeobachtungen bei labilen Hypertonien zu erwarten. Ausführliche Untersuchungen mit Verlaufskontrollen wurden von Eich et al (1966) berichtet. Er konnte über einen Zeitraum von 4 Jahren und länger an Patienten mit labiler Hypertonie (mit Werten über 150/90 ohne sekundäre Hochdruckfolgen) zeigen, daß es im Verlauf von 5 Jahren im Mittel sowohl zu einem Anstieg der RR-Werte als auch des peripheren Widerstandes kam (bei gleichzeitiger Abnahme des Herzminutenvolumens und des Schlagvolumens).

Christian et al (1966) berichten über eine Gruppe von 100 Patienten mit vegetativen Herzkreislaufstörungen, die klinisch und kreislaufanalytisch eingehend voruntersucht und über 10 Jahre beobachtet wur-

den. Von 16 Patienten mit dynamisch labiler hypertoner Blutdruckregelung, bei denen eine zweimalige intraarterielle Blutdruckmessung durchgeführt werden konnte, wiesen nach 10 Jahren 9 Patienten eine identische, 5 Patienten eine weniger ausgeprägte Störung vom gleichen Typ auf. Bei 2 Patienten war die Blutdruckregelung stabil. Ein Typenwandel fand nicht statt.

Das subjektive Beschwerdeprofil zeigte eine befriedigende Übereinstimmung mit dem Ergebnis der Kreislaufanalyse (in 75%). Bei den übrigen Patienten, bei denen eine intraarterielle Blutdruckmessung nicht möglich war, ergab der Versuch einer Überwachung mit dem Schellong'schen Stehversuch keine ausreichende Zuverlässigkeit in der Übereinstimmung der subjektiven Beschwerden und der Kreislaufparameter.

Bei Mischformen (hypotone Regulationsstörung mit dynamisch labiler Blutdruckregelung) kam es zur Herausbildung eines der beiden Grundtypen (statistische oder dynamische Labilität).

Bezüglich der Prognose fand sich eine eher unter der Normalverteilung liegende Frequenz von essentiellen Hypertonien (bei 2 von 55 Patienten mit dynamisch labiler Blutdruckregelung). Eine entscheidende Remission kam — nach Meinung der Autoren — bei diesen Patienten offenbar nicht nur durch die Behandlung, sondern ebenso durch familiäre und berufliche Veränderungen zustande.

Über die Indikation zur Psychotherapie besteht bisher keine einheitliche Meinung. Wyss (1955) berichtet über 14 Patienten mit labiler Hypertonie, die ausschließlich psychotherapeutisch behandelt wurden und ursprünglich alle an Leistungsstörungen vom Typ I oder II litten (die sog. „Leistungsüberforderer“ oder „Leistungsversager“ waren). Das Bestehenbleiben oder Abbau dieser Leistungsstörung erscheint nach dieser Arbeit als eine wichtige Determinante für die Entwicklung der Krankheit und damit auch für die Indikation oder Fortführung der Psychotherapie. Bei 3 Patienten im Alter von über 30 Jahren fand sich interessanterweise trotz Auflösung der Leistungsstörung kein Rückgang der Blutdruckwerte. Ob die schlechtere Prognose in dieser Altersgruppe auf Grund einer anderen Pathogenese zustande kommt, muß offen bleiben.

Der Prozentsatz der Erfolge einer psychoanalytischen Behandlung von Patienten mit fixierter Hypertonie ist nach den bisherigen Erfahrungen nicht groß. Eine Psychoanalyse kann hier unter Umständen auch gefährlich sein, da es offenbar sowohl zu einer psychischen Entgleisung als auch zu krisenhaften Blutdruckanstiegen kommen kann (bei Patienten mit fixierter Hypertonie liegen häufig bereits sekundäre Hochdruckfolgen vor!).

Auch wenn eine psychoanalytische Behandlung nicht indiziert oder nicht möglich ist, kommt der Führung der Patienten ein entscheidendes Moment zu. Es besteht in besonders hohem Maße die Notwendigkeit einer sorgfältigen persönlichen und individuellen Überwachung jedes einzelnen Patienten. Dies verlangt vom behandelnden Arzt ein hohes Maß an Wahrnehmungsfähigkeit und Reaktionsbereitschaft. Die Neigung der Patienten zu passiver übermäßiger Anlehnung an den Arzt ist oft groß. Der Patient darf zu keinem Zeitpunkt das Gefühl haben, den Kontakt zum Arzt und seine Hilfe zu verlieren. (Tritt dies ein, kommt es meist sehr rasch zu der verhängnisvollen Folge eines häufigen Arztwechsels mit notorisch unzufriedenem, hypochondrisch wirkenden Auftreten). Dem steht jedoch die Notwendigkeit gegenüber, den Patienten zu größerer Eigenständigkeit zu ermuntern.

Die Konfrontation mit diesen Patienten mag auf lange Sicht ein recht mühsames Unterfangen sein, doch ist gerade für sie die Langmut und Geduld des Arztes eine echte entscheidende Hilfe.

In den Gesamtbehandlungsplan gehört eine medikamentöse Therapie ebenso wie körperliches Training, Clausen et al (1970) und je nach Persönlichkeitsstruktur oder aktueller Konfliktsituation eine psychotherapeutische Führung, sei es durch autogenes Training, fokale Therapie oder große Analyse.

Werden im Rahmen einer medikamentösen Therapie Sedativa benötigt, sollten diese unbedingt frei sein von Kreislaufnebenwirkungen. Bei starker anfänglicher Passivität (die auch mit Hilfe von Psychopharmaka im allgemeinen nicht rasch genug überwunden werden kann oder zum Teil sogar verschlechtert wird) oder äußeren un-

günstigen Umständen kann eine Überbrückung mit Hilfe von β -Rezeptorenblockern eine sehr wertvolle Hilfe sein Lydtin (1971 a). Sie können dem Patienten erstmals und sehr rasch seine körperlichen Symptome nehmen und damit auch das Gefühl geben, nicht krank zu sein. Auf dieser Grundlage ist es häufig wesentlich leichter, die Patienten zu einer aktiven Mitarbeit zu bewegen. Es darf jedoch keinesfalls übersehen werden, daß die Mehrzahl der peripher kreislaufwirksamen Medikamente, besonders Antihypertensiva, gleichzeitig einen primär zentralnervösen Angriffspunkt haben. Sie können deshalb die psychische Situation verändern, sei es im positiven Sinn oder in negativer Weise durch Verstärkung oder Auslösung von Depressionen (z. B. unter Rauwolfia und Alphamethyl-Dopa, aber auch Propanolol). Ist mit einem β -Rezeptorenblocker die Blutdruckerhöhung nicht zu beherrschen, müssen andere Antihypertensiva mit größerer Wirkstärke eingesetzt werden; eine kombinierte Therapie erscheint dann vorteilhaft. Keinesfalls sollten Medikamente verordnet werden, die in irgendeiner Weise als Therapie „organischer Herzkrankheiten“ gekennzeichnet sind, z. B. Coronardurchblutungs-fördernde Mittel. Damit läuft man unausweichlich Gefahr, die Patienten zum „Herzkrüppel“ zu stempeln, vor allem wenn es sich um jugendliche Patienten handelt, denen andererseits kontinuierlich versichert worden ist, daß sie eigentlich völlig gesund seien. Über die Folgen dieses keineswegs seltenen Brauches oder richtiger Mißbrauches sollte weit intensiver informiert werden.

Bei physikalischer Therapie und körperlichem Training sollen sportliche Übungen eine Entspannung ermöglichen und keinesfalls Spitzenleistungen anstreben; Mechelke (1960), Holmgren et al (1958), Clausen et al (1970). Die positive Motivation als ein „wesentlicher Bestandteil in der Gesamttherapie“ ist dabei besonders wichtig.

Die Indikation zu psychotherapeutischer Behandlung kann nur anhand einer exakten orientierenden Exploration gestellt werden. Dieser Ansatz setzt voraus, daß in der Genese des Hochdrucks oder der subjektiven Symptomatik psychischen Faktoren

eine bedeutsame Rolle zugesprochen werden kann. Aufgabe der Psychotherapie ist es dann, durch Beheben von Fehlverhaltensweisen die körperliche Krankheitssymptomatik zum Verschwinden zu bringen. Ziel der Behandlung sollte sein, dem Patienten zu einem normalen unbehinderten Leben ohne Beeinträchtigung des subjektiven Lebensgefühls oder Einschränkung der Leistungsfähigkeit, möglichst mit vollständiger Reintegration in die Gesellschaft, zu verhelfen.

VII. Zusammenfassung

Ausgehend von den heutigen Vorstellungen der Blutdruckregulation unter Normalbedingungen werden physiologische Blutdruckschwankungen erklärt und von der „labilen Hypertonie“ abgegrenzt. Die „labile Hypertonie“ ist dabei definiert im Sinn erhöhter Blutdruckwerte über 140/90 mmHg mit einer individuellen Schwankungsbreite von mindestens 10 mmHg nach oben bei mehrfacher Blutdruckmessung an einem Tag. Die labile Hypertonie wird den funktionellen kardiovaskulären Störungen zugeordnet und von sekundären Hypertonien bekannter Ätiologie und der essentiellen Hypertonien, soweit sie zu faßbaren Organveränderungen geführt hat, abgegrenzt. In diesem Zusammenhang werden die wichtigsten Modellvorstellungen zur Pathogenese dargestellt (überhöhter β -adrenerger Antrieb, Bereitstellungsreaktion). Diese Vorstellungen führen zum Ausgangspunkt der eigenen Untersuchungen.

In einer klinisch-therapeutischen Studie wurde die Wirksamkeit eines sog. „reinen“ Blockers bei der labilen Hypertonie geprüft. Dieser Substanz fehlt die unspezifische membranstabilisierende (lokalanaesthetische) Wirkungskomponente, die den bisher in der Hypertoniebehandlung verwendeten β -Rezeptorenblockern (Propanolol, Oxprenolol, Alprenolol) eigen ist.

Die Auswahl der 28 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 33 Jahren erfolgte auf Grund mehrerer ambulanter Untersuchungen, die entweder systolische Blutdruckwerte über 140 mmHg oder diastolische Werte über 90 mmHg mit einer Mindestabweichung von 10 mmHg nach oben ergeben hatten. Nach einer mindestens zweiwöchigen Kontrollperiode erhielten die Patienten über jeweils vier Wochen Placebo bzw. Prüfsubstanz in randomisierter Reihenfolge. Blutdruck und Puls wurden im Liegen, Sitzen und Stehen wöchentlich gemessen. Dazu erfolgten am Ende der Untersuchungsperioden standardisierte Ergometerbelastungen im Liegen mit halbautomatischer Blutdruckregistrierung. Das Beschwerdebild wurde (auch in Richtung auf Medikamentennebenwirkungen) fortlaufend überwacht. Außerdem erfolgte

eine regelmäßige Kontrolle von Hämoglobin, Leucocyten, Blutzucker, Transaminasen, Harnstoff-N, Kreatinin, alk. Phosphatase, Bilirubin.

Beim Vergleich der Prüfsubstanz mit Placebo zeigt sich in Ruhe eine signifikante Abnahme von systolischem und diastolischem Blutdruck sowie der Herzfrequenz. Bei Belastung liegen Herzfrequenz und systolischer Blutdruck unter β -Rezeptorenblockade im Mittel signifikant niedriger als unter Placebo, der diastolische Blutdruck liegt im Mittel signifikant höher. — Bei Erhöhung der Dosis im Verlauf der weiteren Behandlung nach Abschluß der Studie ist eine deutliche Zunahme der genannten Wirkungen zu beobachten. Die Analyse der Blutdruckwerte auf Labilität ergibt zwar eine klare Tendenz zur Abnahme der individuellen Schwankungsbreite, die Werte erreichen jedoch nur für den systolischen und diastolischen Blutdruck im Liegen und für die Herzfrequenz im Stehen die Grenze der Signifikanz. Die Ergebnisse weisen einen Placeboeffekt aus, der sich jedoch nicht statistisch sichern läßt. Neben dem protrahierten Eintritt der vollen blutdrucksenkenden Wirkung fällt ein Überdauern der Wirkung in das therapiefreie Intervall auf („Carry over“ Effekt).

Die subjektiven Beschwerden nehmen unter der Prüfsubstanz ab. An den untersuchten Laborwerten ergaben sich keine richtungsgebundenen Veränderungen. Als wichtigste Nebenwirkung des β -Rezeptorenblockers wurden Ein- und Durchschlafstörungen beobachtet.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß sich die Wirkung eines β -Rezeptorenblockers bei chronischer Verabreichung von der Wirkung bei einmaliger Gabe im akuten Versuch unterscheidet. Ferner wird deutlich, daß ein optimaler therapeutischer Einsatz eines β -Rezeptorenblockers bei oraler Gabe nur mit individueller Dosierung möglich ist. Die Wirksamkeit eines β -Rezeptorenblockers ohne unspezifische Membranwirkung und nur geringer Wirkung auf die periphere Gefäßmuskulatur macht die Beteiligung eines überhöhten β -adrenergen Antriebs am Herzen bei der labilen Hypertonie (und vielleicht damit einem Teil der essentiellen Hypertonien) sehr wahrscheinlich.

Von einem Krankengut junger Patienten mit labiler Hypertonie aus-

gehend, versuchten wir eine Synopsis dieser funktionellen Störung. Die sonst üblichen Untersuchungspläne der inneren Medizin, der Psychosomatik und Psychiatrie sollten gemeinsam an die Problematik herantreiben, da nur eine integrierte Betrachtungsweise der Komplexität dieser funktionellen Störung gerecht werden kann.

VIII. Legenden

Abb. 1

Schematische Darstellung der in die Blutdruckregulation eingeschalteten Afferenzen und Efferenzen. Einteilung des Kreislaufes in ein Hochdruck und in ein — kapazitives — Niederdrucksystem. Der Druck im arteriellen System ist abhängig von der Pumpleistung, der Einstellung der variablen prä- und postkapillären (Drossel)-Widerstände und vom interstitiellen Druck. Der interstitielle Druck ist ebenso wie der venöse Druck in erster Linie abhängig von der Füllung, d. h. dem im System vorhandenen Volumen. Außerdem geht die Compliance des Systems ein (in Anlehnung an Gauer und Henry, z. T. nach Lydtin 1969). In das Schema wurden die wichtigsten zentralnervösen Beziehungen sowie die nervalen und humoralen Stellglieder der Regulation von Druck und Volumen im Hoch- und im Niederdrucksystem einbezogen. Die Pfeile geben nur mögliche Zusammenhänge, jedoch nicht die Richtung der Beeinflussung d. h. Förderung bzw. Hemmung der Stellgliedfunktionen an.

Abb. 2 nach Mellerowicz (1962)

a) Das Verhalten des Blutdruckes, bestimmt nach der auskultatorischen Methode von Korotkow, während und nach einer ergometrischen Leistung von 100 Watt bei 5 hochtrainierten Dauersportlern, 7 untrainierten Studenten und 5 Jugendlichen mit hypertoner Regulation. b) Das Verhalten des Blutdruckes, bestimmt nach dem Infraton-Verfahren von Boucke-Brecht, während und nach einer ergometrischen Leistung von 100 Watt bei 5 hochtrainierten Dauersportlern, 7 untrainierten Studenten und 5 Jugendlichen mit hypertoner Regulation.

Abb. 3

Nach Julius und Conway (1968). Verhältnis des peripheren Widerstandes zu Herzminutenvolumen beim Liegen in Ruhe. Die Werte der Patienten mit essentieller Hypertonie liegen signifikant höher als bei gesunden Probanden ($p < 0,001$) und Patienten mit labiler Hypertonie ($p < 0,01$). GPW = Gesamtperipherer Widerstand. HMV = Herzminutenvolumen.

Abb. 4

Nach Delius und Reindell (1944). Minutenvolumen (des Herzens) und O₂-Ausnutzung (im Blut) in Ruhe und bei Arbeit schematisch aufgezeichnet für verschiedenartige Trainings- und Krankheitszustände (nach eigenen Untersuchungsergebnissen und solchen von Wezler, Knipping, Bansi¹ und jeweiligen Mitarbeitern).

Abb. 5

Systolischer und diastolischer Blutdruck (und Amplitude) und Herzfrequenz bei fortlaufender intraarterieller Messung im Liegen, bei anschließendem Stehen und dann wieder im Liegen. Man erkennt unter Orthostase eine deutliche Abnahme der Blutdruckamplitude und wellenförmige Schwankungen von Blutdruck und Herzfrequenz im 10 sec.-Rhythmus (ohne sichere Beziehung zu den atemabhängigen Schwankungen). Nach dem Hinlegen kommt es zum Verschwinden dieser Wellen und zur Rückkehr der Blutdruckamplitude auf die Ausgangsgröße im Liegen.

Abb. 6 und 7

Mittelwerte des systolischen und diastolischen Druckes sowie der Pulsfrequenz in der Leerperiode (I) unter Placebo (II) und Pindolol (III) getrennt nach der Reihenfolge von Placebo und Pindolol. Abb. 6 Patientengruppe I: Reihenfolge (I)-(II)-(III). Abb. 7 Patientengruppe II: Reihenfolge (I)-(III)-(II). Einzelheiten im Text.

Abb. 8

Mittelwerte des arteriellen Mitteldruckes in der Leerperiode (I), unter Placebo (II) und Pindolol (III), zusammengefaßt für alle Patienten (unabhängig von der Reihenfolge Placebo-Pindolol).

Abb. 9

Mittelwerte der Labilität ΔL (entsprechend der Definition für Tab. 2—4) von systolischem und diastolischem Blutdruck und der Herzfrequenz (HF) in der Leerperiode sowie unter Placebo und Substanz zusammengefaßt für alle Patienten.

Abb. 10

Wirkung von Pindolol auf Blutdruck und Puls in Ruhe und bei Belastung am Fahrradergometer. Vergleich der Mittelwerte aller Patienten unter Placebo (○, ●) mit den Mittelwerten unter Pindolol (Δ , $\blacktriangle$). Offene Figuren = unter Ruhe, dunkle Flächen = bei Belastung. Signifikanzgrenzen entsprechend den in Tab. 1 angegebenen Werten.

Abb. 11

Einzelbeispiel des Blutdrucks und der Pulsfrequenz am Ende der Behandlungszeit bzw. nach Absetzen von Pindolol.

Die obere resp. untere Begrenzung der Säulen gibt den systolischen resp. diastolischen Blutdruck wieder. Die Figuren bezeichnen die Messung beim Liegen, Sitzen, Stehen und unter Ergometerbelastung.

Abb. 12

(nach Metropolitan Life Insurance Company). Prognose und Lebenserwartung (‰ der Überlebenden unter den Versicherten) in Abhängigkeit von der Höhe des Blutdrucks und dem Alter (bei Aufnahme in die Versicherung). Beginn der Beobachtungszeit bei Aufnahme in die Versicherung; keine Differenzierung nach Todesursachen.

Abb. 13

(nach Metropolitan Life Insurance Company). Prognose und relative Mortalität über 20 Jahre in Abhängigkeit vom Blutdruck und Alter (bei Aufnahme in die Versicherung), getrennt nach Männern und Frauen.

Tab. 1

Mittelwerte der Abnahme $\overline{\Delta}$ des systolischen und diastolischen Blutdruckes (RRs, RRd) und der Herzfrequenz (HF) jeweils im Liegen (Li), Sitzen (Si) und Stehen (St). τ -Werte und zugehörige P-Werte ($p < 0,05$ = signifikant, $p < 0,01$ = hochsignifikant).

Tab. 2, 3, 4

Labilität = ΔL = maximale Änderung jeweils des systolischen oder diastolischen Blutdruckes und der Herzfrequenz (unabhängig voneinander) innerhalb einer Beobachtungsperiode.

ΔL_1 = Labilität in der Leerperiode

ΔL_2 = Labilität unter Placebo

ΔL_3 = Labilität unter Pindolol

Änderung der Labilität $\Delta L_1 - \Delta L_2$ bzw. $\Delta L_1 - \Delta L_3$ bzw. $\Delta L_2 - \Delta L_3$ mit zugehörigen t - und p -Werten. Signifikanzgrenzen entsprechend Abb. 1.

Tab. 5

Subjektive Beschwerden (aufgegliedert nach individueller Symptomatik). Bei subjektiver Besserung: P = Placebo).

IX. Literaturverzeichnis

- 1) Ackenheil, M., Kusus, T., Niklas, M., Daniel, W., Schierl, W., Lydtin, H.:
Über den Einfluß von Propanolol auf die renale Katecholaminausscheidung bei der Hypertonie.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 76, 135 (1970).
- 2) Alexander, F.: Psychosomatische Medizin.
de Gruyter Berlin-New York (1971).
- 3) Bello, C. T., Levy, R. W., Harakal, C.: Varying hemodynamic patterns in essential hypertension.
Amer. J. Med. Sci. 250, 161 (1958).
- 4) Bock, K. D.: Hormonale und humorale Faktoren bei der Hypertonie.
In: Sarre, Hypertonie F. K. Schattauer Stuttgart-New York (1969).
- 5) Bock, K. D., Merguet, P., Schley, G., Schümann, J. H., Rausch-Stroomann, J. G., Hocevar, V., Schröder, E., Murata, T.: Zur Pathogenese von Hypertonie und Tachykardie bei der akuten Thalliumvergiftung und bei akuter intermittierender Porphyrrie.
Dtsch. Med. Wschr. 93, 2119 (1968).
- 6) Christian, P., Fink-Eitel, K., Huber, W.: Verlaufsbeobachtungen über 10 Jahre bei 100 Patienten mit vegetativen Herz-Kreislaufstörungen.
Z. Kreisl.-Forsch. 55, 342 (1966).
- 7) Clausen, J. P., Trap-Jensen, J.: Effect of physical conditioning on the distribution of cardiac output.
Europ. J. clin. Invest. 1, 2, 128 (1970).
- 8) Delius, L., Reindell, H.: Die Kreislaufregulation in ihrer Bedeutung für Leistungsfähigkeit und Lebenserwartung.
Z. klin. Med. 143, 29 (1944).
- 9) Dickinson, C. J.: The heart in hypertension.
Lancet 1968 I, 855.
- 10) Donat, K.: Kranksein in seiner organischen und psychischen Dimension.
In: Wissenschaftl. Dienst „Roche“, Symposion d. Psychiatr.- und Nervenklinik der Univ. Hamburg Mai (1968).
- 11) Donat, K.: Definition und Häufigkeit der „Kreislaufstörungen“.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 73, 157 (1967).
- 12) Dufour, R., Scazziga, B., Schelling, J. L.: Acute circulatory effects of a beta adrenergic blocking agent (LB 46) in patients with sympathetic overstimulation.
Int. Z. klin. Pharmakol. Ther. Toxikol. 4, 145 (1970).

- 13) Dustan, H. P., Page, I. H.: Immediate hemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in normotensive and hypertensive man.
Circ. 37, 411 (1968).
- 14) Eich, R. H., Cuddy, R. P., Smulyan, H.: Hemodynamics in labile hypertension: follow-up study.
Circ. 34, 299 (1966).
- 15) Eich, R. H., Peters, R. J., Cuddy, R. P., Smulyan, H., Lyons, R. H.: Hemodynamics in labile hypertension. Amer. Heart J. 63, 188 (1962).
- 16) von Eiff, A. W.: Die Rolle des autonomen Nervensystems in der Ätiologie und Pathogenese der essentiellen Hypertonie,
In: Sarre Hypertonie, F. K. Schattauer Stuttgart-New York (1969).
- 17) von Eiff, A. W.: Experimentelle Analyse einer vegetativen Regulationsstörung.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 73, 42 (1967 a).
- 18) von Eiff, A. W.: Essentielle Hypertonie.
Thieme Stuttgart (1967 b).
- 19) Emrich, H. M., Baethke, R.: Überproduktion von Lactat bei Anorexia nervosa.
Klin. Wschr. 49, 500 (1971).
- 20) Engelmann, K., Portnoy, B., Sjoerdsma, A.: A sensitive Double-Isotope Derivative Assay for NE a. E: Normal Resting Human Plasma Levels.
Circ. Res., Suppl. 27, 141 (1970).
- 21) Ettinger, U., Seibel, Kl., Riecker, G.: The reactivity of isolated small arteries for norepinephrine in essential hypertension.
Int. J. clin. Pharmacol. Ther. Toxikol. 4, 121 (1970).
- 22) Fahrenberg, J.: Zur psychophysiologischen Komplementärdiagnostik.
In: Wissenschaftl. Dienst „Roche“: Symp. d. Psychiatr.- und Nervenkl. der Univ. Hamburg (1968).
- 23) Fenn, G. K., Kerr, W. J., Levy, R. L., Stroud, W. D., White, P. D.: Reexamination of 4994 men rejected for general military service because of the diagnosis of cardiovascular defects: Individual reports by the chairmen of special medical advisory boards in five cities in which the combined study was made.
Amer. Heart J. 27, 435 (1944).
- 24) Frick, M. H., Heikkilä, J., Lucmanmäki.: Haemodynamics of the new β -adrenergic antagonist LB 46 in man.
Pharmacol. Clin. 2, 134 (1970).

- 25) Frohlich, E. D., Tarazi, R. C., Dustan, H. P.: Beta-adrenergic blocking therapy in hypertension: Selection of patients.
Int. Z. klin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 4, 151 (1970).
- 26) Frohlich, E. D., Tarazi, R. C., Dustan, H. P.: Hyperdynamic β -adrenergic state.
Arch. Intern. Med. 123, 1 (1969).
- 27) Frohlich, E. D., Hustan, H. P., Page, I. H.: Hyperdynamic beta-adrenergic circulatory state.
Arch. Intern. Med. 117, 614 (1966).
- 28) Gadermann, E.: Abgrenzung und Objektivierung von „Kreislaufstörungen“.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 73, 132 (1967),
- 29) Gebhart, W., Wegener, M., Zix, R., Klemm, D., Büchner, Ch., Reindell, H.:
Therapeutische Erfahrungen bei der Behandlung hypertoner Kreislaufregulationsstörungen mit Inderal.
Wien. Klin. Wschr. 79, 18, 337 (1967).
- 30) Gilfrich, H. J., Rahn, K. H., Schmahl, F. W.: Untersuchungen über die anti-hypertensive Wirkung von Beta-Rezeptoren blockierenden Substanzen.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 74, 562 (1968).
- 31) Giudicelli, J. F., Schmitt, H., Biossier, J. R.: Studies on d1-4(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-indole (LB 46) a new potent beta adrenergic blocking drug.
J. Pharmacol. exp. Ther. 168, 116 (1969).
- 32) Golenhofen, Kl., Hildebrandt, G.: Die Beziehungen des Blutdruckrhythmus zu Atmung und peripherer Durchblutung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 267, 27 (1958).
- 33) Gorlin, R.: The hyperkinetic heart syndrome.
J. Amer. med. Ass. 182, 823 (1962).
- 34) Granville-Grossmann, K. L., Turner, P.: The effect of propanolol on anxiety.
Lancet 1966 I, 788.
- 35) Gray, J., Beetham, W. P.: Changes in plasma concentration of epinephrine and norepinephrine with muscular work.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 96, 636 (1957).
- 36) Groen, J. J.: Die klinisch-wissenschaftliche Untersuchungsmethodik in der psychosomatischen Medizin.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 73, 17 (1967).

- 37) Hill, R. C., Turner, P.: The effect of a new-beta adrenoceptive receptor blocking drug on heart rate in man.
Brit. Pharmacol. 2, 368 (1969).
- 38) Holmgren, A., Jonsson, B., Levander-Lindgren, M., Linderholm, L., Mossfeldt, F., Sjöstrand, T., Ström, G.: Vasoregulative Asthenie und deren Behandlung durch körperliches Training.
Ärzt. Forsch. 12, 425 (1958).
- 39) v. Holst, E.: Zentralnervensystem und Peripherie in ihrem gegenseitigen Verhältnis.
Klin. Wschr. 29, 97 (1951).
- 40) Juchems, R., Wertz, U.: Zentrale Haemodynamik des hyperkinetischen Herzsyndroms unter β -Rezeptorenblockade.
Münch. med. Wschr. 111, 2567 (1967).
- 41) Julius, St., Conway, J.: Haemodynamic Studies in Patients with Borderline Blood Pressure Elevation.
Circ. 38, 282 (1968).
- 42) Lang, N., Meinhold, Chr., Zundl-Dietzel, M.: Testpsychologische Untersuchungen zur Psychosomatik des essentiellen Hochdrucks.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 73, 303 (1967).
- 43) Lasch, H. G., Matthes, K.: Herz und Kreislauf bei Erkrankungen des Stoffwechsels.
Handb. Inn. Med. 4. Aufl. Bd. IV, Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg.
- 44) Lavery, R., Taylor, K. M.: Propanolol uptake into the central nervous system and the effect on rat behaviour and amine metabolism.
J. Pharmacol. 202, 605 (1968).
- 45) Levy, A. M., Tabakin, B. S., Hanson, J. S.: Hemodynamic responses to graded treadmill exercise in young untreated labile hypertensive patients.
Circ. 35, 1063 (1967).
- 46) Lohmöller, G., Lydtin, H.: Das hyperkinetische Herzsyndrom.
Fortschr. Med. 89, 864 (1971).
- 47) Lohmöller, G., Lydtin, H.: Hyperkinetisches Herzsyndrom.
Med. Klin. 64, 2015 (1969).
- 48) Lohmöller, G., Albrecht, A., Lydtin, H.: Plethysmographische Untersuchungen über die Wirkung der β -Rezeptorenblocker Propanolol und Practolol auf die Unterschenkeldurchblutung bei Gesunden und Patienten mit hyperkinetischem Herzsyndrom.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 76, 927 (1970).

- 49) Lubawski, I., Wale, J.: Studies with LB 46, a new β -receptor blocking drug.
Europ. J. Pharmacol. 6, 345 (1969).
- 50) Luhr, K. V.: Beobachtungen über Volumen- und Druckregulation bei arterieller Hypertonie.
Z. Kreisl.-Forsch. 60, 60 (1958).
- 51) Lydtin, H.: Die Therapie der hyperdynamen kardiovaskulären Störungen.
in Druck (1971 a).
- 52) Lydtin, H., Kusus, T., Daniel, W., Schierl, W., Ackenheil, M.: Über Wirkungen und Nebenwirkungen von Propanolol bei Hypertonikern.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 76, 131 (1970).
- 53) Lydtin, H., Kusus, T., Daniel, W., Schierl, W., Ackenheil, M., Kempter, H., Lohmöller, G., Niklas, M., Walter, I.: Propanolol Therapy in Essential Hypertension.
Amer. Heart, J. i. Druck (1971 b).
- 54) McCubbin, J. H., Green, J. H., Page, I. H.: Baroreceptor function in chronic renal hypertension.
Circ. Res. 4, 205 (1956).
- 55) Mechelke, K., Christian, P.: Vegetative Herz- und Kreislaufstörungen.
Handb. Inn. Med. 4. Aufl. Bd. IV (1960).
Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg.
- 56) Mechelke, K., Christian, P.: Formen und Bedeutung abnormer Regelungsvorgänge im Kreislauf.
Z. Kreisl.-Forsch. 46, 246 (1958).
- 57) Mellerowicz, H.: Ergometrie.
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin (1962).
- 58) Menzel, W.: Langwellige Rhythmen bei inneren Krankheiten.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 73, 962 (1967).
- 59) Metropolitan Life Insurance Company, Review S. 5
Prognosis in elevated blood pressure: Relative Mortality Over 20 Years.
- 60) Metropolitan Life Insurance Company, Review S. 7
Prognosis in elevated blood pressure: Survivorship Ratios for Men.
- 61) Meyer, A. E.: Psychoanalyse als Grundlage der Forschung in der Psychosomatik.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 73, 28 (1967).
- 62) Michaelis, R.: Das Herzangstsyndrom.
Karger Basel (1970).

- 63) Mitscherlich, A.: Anmerkungen über die Chronifizierung psychosomatischen Geschehens.
Psyche 15, 1 (1961).
- 64) Mitscherlich, A.: Zur psychoanalytischen Auffassung psychosomatischer Krankheitsentstehung.
Psyche 7, 561 (1954).
- 65) Molzahn, M., Dissmann, Th., Gotzen, R., Lohmann, F. W.: Der Einfluß einer akuten und chronischen Verminderung des Herzzeitvolumens auf den arteriellen Blutdruck bei beginnender Hypertonie.
Klin. Wschr. 49, 478 (1971).
- 66) Page, I. H., Corcoran, A. C.: Arterial hypertension, its diagnosis and treatment.
Chicago: Year Book Publication (1949).
- 67) Pickering, G. W.: The nature of essential hypertension.
Churchill London (1961).
- 68) Pitts, F. N. Jr.: The biochemistry of anxiety.
Sci. Amer. 220, 69 (1969).
- 69) Pitts, F. N. Jr., McClure, J. N. Jr.: Lactate metabolism in anxiety neurosis.
New Engl. J. Med. 277, 1329 (1967).
- 70) Portnoy, B., Engelmann, K., Wyatt, R.: Plasma catecholamines in hypertensive and psychiatric disorders.
Clin. Res. 17, 258 (1969).
- 71) Prichard, B. N. C., Gillam, P. M. S.: Treatment of hypertension with Propanolol.
Brit. med. J. 1969 I, 7.
- 72) Reindell, H., Kirchhoff, H. W.: Über kombinierte Funktionsprüfungen des Kreislaufes und der Atmung.
I. Mitt. Untersuchungen an Menschen mit durchschnittlicher Leistungsbreite und an Hochleistungssportlern.
Dtsch. med. Wschr. 81, 592 (1956).
I. Mitt., II. Teil. Untersuchungen an Menschen mit durchschnittlicher Leistungsbreite und an Hochleistungssportlern.
Dtsch. med. Wschr. 81, 659 (1956).
II. Mitt. Untersuchungsergebnisse bei Patienten mit Regulationsstörungen des Kreislaufes und der Atmung.
Dtsch. med. Wschr. 81, 1048 (1956).
- 73) Reindell, H., Schildge, E., Klepzig, H., Kirchhoff, H. W.: Kreislaufregulation. Eine physiologische, pathophysiologische und klinische Studie.
Thieme Stuttgart (1955).

- 74) Richter, H. E., Beckmann, D.: Herzneurose.
Thieme Stuttgart (1969).
- 75) Ross, D. C., Thomas, C. B.: Precursors of hypertension and coronary disease among healthy medical students; discriminant function analysis; using ethnic origin as the criterion with observations on parental hypertension and coronary disease and on religion.
Abstract. *Circ.* 34, 347 (1966).
- 76) Saameli, K.: Untersuchungen mit β -Rezeptorenblockern am isolierten Meer-schweinchenvorhof.
Helv. physiol. pharmacol. Acta 25, 219 (1967).
- 77) Saameli, K.: Studies with β -receptorblockers on the isolated guinea pig atrium.
Helv. physiol. pharmacol. Acta 25, 432 (1967).
- 78) Sannerstedt, R., Julius, St. J., Conway, J.: Hemodynamic responses to tilt and beta-adrenergic blockade in young patients with borderline hyper-tension.
Circ. XLII, 1057 (1970).
- 79) Sannerstedt, R.: Hemodynamic response to exercise in patients with arterial hypertension.
Acta med. scand. 180, 458 (1966).
- 80) Schmitt, G., Knoche, H., Hauss, W. H.: Beitrag zur Bedeutung der Pressor-rezeptoren bei der Hypertonie und therapeutische Folgerungen.
In: Sarre Hypertonie. F. K. Schattauer Stuttgart-New York (1969).
- 81) Schunk, J.: Emotionale Faktoren in der Pathogenese der essentiellen Hyper-tonie.
Z. klin. Med. 152, 251 (1954).
- 82) Sivertsson, R.: The hemodynamic importance of structural vascular changes in essential hypertension.
Acta physiol. scand. Suppl. 343, (1970).
- 83) Sjoerdsma, A.: Catecholamines in hypertension.
Int. Z. klin. Pharmacol. Ther. Toxikol. 4, 118 (1970).
- 84) Staehelin, B.: Essentielle Hypertonie, medizinische Psychologie und Wirk-lichkeitsanalyse.
In: Sarre Hypertonie. F. K. Schattauer Stuttgart-New York (1969).
- 85) Staehelin, B.: Die für die essentielle Hypertonie typische Grundverstimmt-heit.
In: Die funktionellen kardiovaskulären Störungen als psychosomatische Syndrome.
Huber Bern (1965).

- 86) Stegemann J.: Der Einfluß sinusförmiger Druckänderungen im isolierten Carotissinus auf Blutdruck und Pulsfrequenz beim Hund.
Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch. 23, 392 (1957).
- 87) Störing, G. E., Michaelis, R.: Über die Bedeutung psychodynamischer Faktoren in der Genese der essentiellen juvenilen Hypertonie.
Arch. klin. Med. 210, 190 (1964).
- 88) v. Studnitz, W.: Glukagontest und Phäochromozytomdiagnostik.
Schweiz. med. Wschr. 100, 1023 (1970).
- 89) v. Studnitz, W.: Provokationstests beim Phäochromozytom.
Dtsch. med. Wschr. 95, 1934 (1970).
- 90) v. Studnitz, W., Käser, H., Sjoerdsma, A.: Spectrum of catecholamine biochemistry in patients with neuroblastoma.
New Engl. J. Med. 269, 232 (1963).
- 91) Tarazi, C. R., Frohlich, E. D., Dustan, H. P.: Plasma volume in men with essential hypertension.
New Engl. J. Med. 278, 762 (1968).
- 92) Tibblin, G., Ablad, B.: Antihypertensive therapy with alprenolol, a β -adren-
ergic receptor antagonist.
Acta med. scand. 186, 451 (1969).
- 93) v. Uexküll, Th.: Grundfragen der psychosomatischen Medizin.
Rowohlt 1964.
- 94) v. Uexküll, Th., Wick, E.: Die Situationshypertonie.
Arch. Kreisl.-Forsch. 39, 236 (1962).
- 95) Ulrych, M., Frolich, E. D., Dustan, H. P., Page, I. H.: Immediate Hemo-
dynamic Effects of beta-adrenergic blockade with Propanolol in Normo-
tensive and Hypertensive Man.
Circ. XXXVII, 411 (1968).
- 96) Vaughan Williams, E. M.: Central nervous system effects of β -adrenergic
blocking drugs.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 139, 808 (1967).
- 97) Walter, I., Kusus, T., Lydtin, H.: Klinische Prüfung eines neuen β -Rezep-
torenblockers bei der labilen Hypertonie.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 77, i. Druck (1971).
- 98) Wezler, K., Böger, A.: Die Dynamik des arteriellen Systems. Der arterielle
Blutdruck und seine Komponenten.
Ergeb. Physiol. 41, 292 (1939).

- 99) Wolff, H. G.: Life stress and cardiovascular disorders.
Circ. 1, 187 (1950).
- 100) Wyss, D.: Psychosomatische Aspekte der juvenilen Hypertonie.
Nervenarzt 26, 197 (1955 a).
- 101) Wyss, D.: Die Psychotherapie der juvenilen Hypertonie.
Katamnestische Beobachtungen.
Dtsch. med. Wschr. 80, 822 (1955 b).
- 102) Zander, E., Zöllner, N.: Über psychosomatische Aspekte des hyperkinetischen Herzsyndroms.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 75, 741 (1969).
- 103) Zelis, R., Mason, D. T.: Diminished Forearm Arteriolar Dilator Capacity Produced by Mineralocorticoid-Induced Salt Retention in Man. Implications Concerning Congestive Heart Failure and Vascular Stiffness. Circ. 41, 589, (1970).

Lebenslauf

Geboren am 30. 7. 1943 in Dürreseifen / CSSR.

1949 — 1953 Volksschule in Rott am Inn.

1953 — 1956 Städtisches Mädchen-Realgymnasium Rosenheim.

1956 — 1962 Goldberg-Gymnasium Sindelfingen (Württemberg).

Februar 1962 Abitur.

Sommersemester 1962 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Tübingen.

März 1963 Naturwissenschaftliche Vorprüfung.

März 1965 Ärztliche Vorprüfung.

Ab Wintersemester 1965/66 Fortsetzung des Studiums an der Universität München (klinische Semester).

25. Juni 1968 Staatsexamen der Medizin.

5. 8. — 31. 12. 1968 Medizinalassistentin an der Nervenlinik der Universität München (psychiatrische Abteilung).

1. 1. 1969 — 30. 4. 1969 Chirurgische Medizinalassistentenzeit am Städtischen Krankenhaus Passau.

1. 5. 1969 — 28. 2. 1970 Internistische Medizinalassistenten-Ausbildung an der Medizinischen Poliklinik der Universität München.

Seit 1. 3. 1970 zunächst wissenschaftliche Mitarbeiterin, dann wissenschaftliche Assistentin an der Medizinischen Poliklinik der Universität München. Wissenschaftliche Tätigkeit besonders auf dem Gebiet kardiovaskuläre Erkrankungen.

Die vorliegende Arbeit entstand aus Anregungen und Erfahrungen im Umgang mit Patienten, die durch ihre Einsicht und außergewöhnliche Mitarbeit die Durchführung einer klinisch-therapeutischen Studie ermöglichten. Diesen Patienten und Herrn Priv. Doz. Dr. Lydtin gilt mein Dank in besonderer Weise. Die Anregungen von Herrn Priv. Doz. Dr. Lydtin zu wissenschaftlichem Denken im allgemeinen und zum eigentlichen Thema haben einen wesentlichen Anteil an der Entstehung dieser Arbeit.

